

Федеральное агентство по образованию и науке Российской Федерации

Государственное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Воронежский государственный университет»

Д.В. Крыльский, А.И. Сливкин

**ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА
(ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА С ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЙ
СТРУКТУРОЙ)**

Учебное пособие по фармацевтической химии

Воронеж
2007

УДК 615.07

Рекомендовано к изданию Ученым Советом фармацевтического факультета
18.01.2007 г (протокол №).

Р е ц е н з е н т:

зав. кафедрой фармацевтической химии Курского государственного
медицинского университета профессор Н.Е. Сипливая.

Крыльский Д.В.

Гетероциклические лекарственные вещества. Учебное пособие по
фармацевтической химии / Д.В. Крыльский, А.И. Сливкин. - Воро-
неж: Воронежский государственный университет, 2007. - с.

В пособии содержится информация о лекарственных веществах самой обширной группы органических соединений – гетероциклического ряда. Приведены основные понятия, классификация, номенклатура в соответствии с правилами ИЮПАК, особенности синтеза различных циклических структур, содержащих гетероатомы. Рассмотрены лекарственные вещества в соответствии с программой по фармацевтической химии с описанием методов их синтеза, строения, фармакологической принадлежности, идентификации химическими, физико-химическими, спектральными методами.

Рекомендовано для студентов 4 курса дневной формы обучения и 5 курса вечерней формы обучения в помощь для самостоятельной работы.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ ХИМИИ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ	
1.1 Номенклатура гетероциклических соединений	4
1.2 Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом.....	7
1.3 Методы синтеза производных пиррола, фурана, тиафена.....	8
1.4 Химические свойства пиррола, фурана и тиафена.....	12
1.5 Пятичленные гетероциклы с несколькими гетероатомами.....	18
1.6 Методы получения азолов.....	18
1.7 Свойства азолов.....	21
1.8 Методы синтеза индола и его производных.....	22
1.9 Свойства индола.....	24
1.10 Порфирины.....	27
1.11 Пятичленные гетероциклы с тремя и более гетероатомами.....	28
1.12 Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом.....	30
1.13 Методы синтеза соединений ряда пиридина.....	30
1.14 Свойства пиридина и его производных.....	32
1.15 Реакции по боковой цепи гомологов пиридина.....	40
1.16 Биологически активные производные пиридина.....	42
1.17 Методы получения хинолина и изохинолина.....	43
1.18 Свойства хинолина и изохинолина.....	46
1.19 Методы синтеза шестичленных азотистых гетероциклов с двумя гетероатомами (диазинов).	49
1.20 Свойства диазинов.....	52
1.21 Пурин и его производные.....	54
Глава 2. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОГО РЯДА	
2.1 Производные фурана.....	59
2.2 Производные пиррола.....	65
2.3 Производные индола.....	69
2.4 Производные имидазола и бензимидазола.....	82
2.5 Производные тиазола и триазола.....	96
2.6 Производные пиразола.....	97
2.7 Производные бензопирана.....	107
2.8 Производные пиперидина и пиперазина.....	119
2.9 Производные тропана.....	122
2.10 Производные пиридина, хинолина и изохинолина.....	133
2.11 Производные хиназолина.....	188
2.12 Производные пиримидина.....	189
2.13 Производные пурина.....	208
2.14 Производные тиазина.....	219
2.15 Производные диазепина.....	225
Использованная литература	234

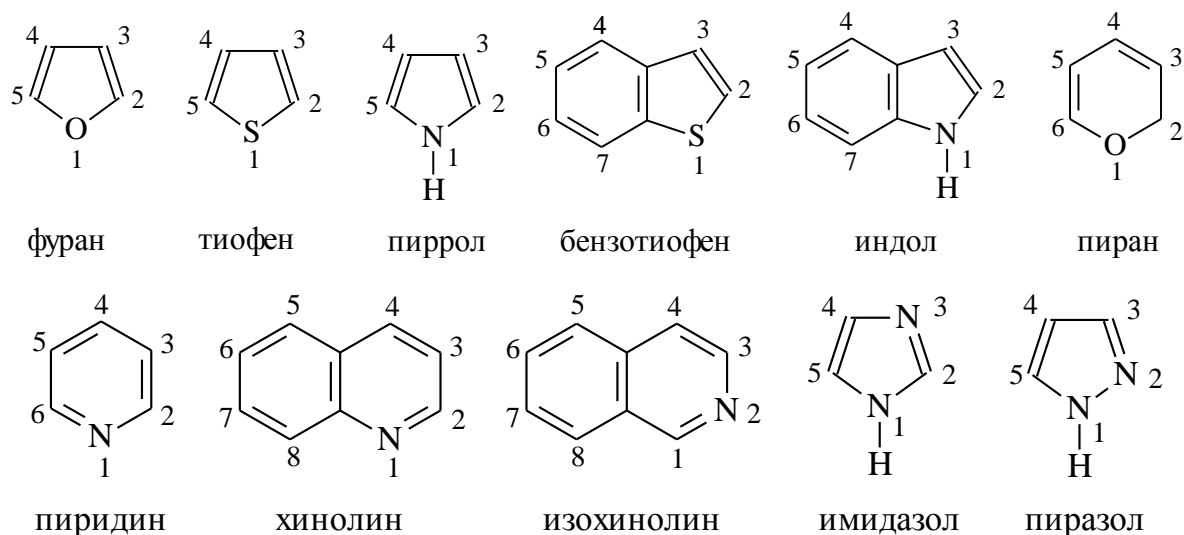
ВВЕДЕНИЕ

Гетероциклические соединения широко распространены в природе. Многие из них имеют первостепенную важность для живых систем: паразитично, как часто гетероциклические соединения служат ключевыми компонентами в биологических процессах. Так, например, нуклеиновые кислоты, будучи производными пиримидиновой и пуриновой циклических систем, ответственны за механизм репликации. Хлорофилл и гем – производные порфириновой циклической системы – компоненты, необходимые для фотосинтеза в высших растениях и транспорта кислорода у животных, соответственно. Важнейшие витамины, такие, как тиамин (витамин В₁), рибофлавин (витамин В₂), пиридоксол (витамин В₆), никотинамид (витамин В₃) и аскорбиновая кислота (витамин С) представляют собой гетероциклические соединения. В связи с этим неудивительно, что среди лекарственных препаратов важнейшее место занимают соединения гетероциклической природы. Многие лекарственные вещества извлекаются из природного сырья, однако несравнимо большее их количество получено синтетическим или полусинтетическим путем. В чрезвычайно богатом арсенале химиков-синтетиков существуют методы, позволяющие получать огромное разнообразие гетероциклических соединений, тонко варьировать их структуру и свойства, синтезировать вещества с заранее заданными или желаемыми характеристиками. Природные соединения служат не только как источник сырья, но и как источник вдохновения для химиков-органиков, стремящихся не только повторить, но и превзойти последние по степени эффективности, меньшей токсичности и др. Основой для успешной работы такого рода служат фундаментальные знания в области химии гетероциклических соединений.

Глава 1. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ ХИМИИ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

1.1 Номенклатура гетероциклических соединений

Гетероциклические соединения являются самым многочисленным и многообразным по набору родоначальных структур классом органических соединений. Естественно, что это создало многочисленные трудности при разработке номенклатуры этих соединений. Поэтому в правилах ИЮПАК для 47 наиболее известных и широко распространенных гетероциклических структур оставлены тривиальные названия. Эти структуры могут быть использованы для составления названий более сложных структур, полученных методом конденсации. Ниже приведены примеры названий и нумерации некоторых таких родоначальных систем:



Нумерация гетероцикла всегда (кроме изохинолина) начинается с гетероатома, причем в фуране, тиофене, пирроле и пиридине направление дальнейшей нумерации зависит от расположения заместителей, а в остальных соединениях она жестко фиксирована и не зависит от расположения и старшинства заместителей.

Названия всех остальных гетероциклических систем составляются по номенклатуре ИЮПАК в соответствии с расширенной системой Ганча-Видмана. По этой системе слово названия составляется из приставки, корня и суффикса. В приставке отражаются вид и количество гетероатомов, в корне – размер цикла, в суффиксе – насыщенность цикла.

Гетероатомы обозначаются приставками в соответствии с табл. 1.

Таблица 1
Приставки, обозначающие гетероатом в гетероциклических соединениях

Элемент	Валентность	Приставка	Элемент	Валентность	Приставка
Кислород	II	окса-	Висмут	III	висмута-
Сера	II	тиа-	Кремний	IV	сила-
Селен	II	селена-	Германий	IV	герма-
Теллур	II	теллура-	Олово	IV	станна-
Азот	III	аза-	Свинец	IV	плюмба-
Фосфор	III	фосфа-	Бор	III	бора-
Мышьяк	III	арса-	Ртуть	II	меркура-
Сурьма	III	стиба-			

Все приставки оканчиваются на букву «а». Она опускается перед следующей гласной буквой. Если в цикле имеется более одного гетероатома, то они перечисляются в порядке, указанном в табл. 1. Если в гетероцикле имеется

несколько одинаковых гетероатомов, то его обозначение сопровождается умножающей приставкой. Например: «оксатиа», «оксаза», «оксадиаза».

Обозначения размера цикла в корне слова и насыщенности цикла в суффиксе приведены в табл. 2. В ней под ненасыщенными подразумеваются гетероциклы, содержащие максимальное количество некумулятированных двойных

Таблица 2

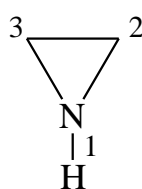
Обозначение размера цикла и степени ненасыщенности цикла
в названиях гетероциклических соединений

Корень		Суффикс			
Размер Цикла	Обозначение	Азотсодержащие циклы		Циклы, не содержащие азота	
		Ненасыщенные	насыщенные	Ненасыщенные	насыщенные
3	-ир-	-ин	-идин	-ен	-ан
4	-ет-	—	-идин	—	-ан
5	-ол-	—	-идин	—	-ан
6	-ин-	—		—	-ан
7	-еп-	-ин		-ин	-ан

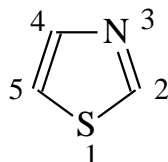
связей при валентности гетероатомов, указанной в табл. 1. В 4-, 5- и 6-членных циклах этот суффикс опускается. В насыщенных азотсодержащих гетероциклах с размером цикла ≥ 6 насыщенность обозначается не суффиксом, а приставкой «пергидро-» к названию соответствующего ненасыщенного гетероцикла.

Нумерация гетероцикла проводится следующим образом. Если в цикле имеется один гетероатом, то он получает номер 1, а направление нумерации определяется заместителями. Если в цикле больше одного гетероатома, то элемент, стоящий в табл. 1 выше, получает номер 1, а элемент, стоящий ниже, определяет направление нумерации. Среди одинаковых элементов наименьший номер получает атом, содержащий атом водорода.

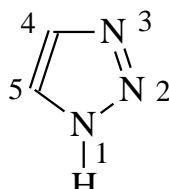
Применение этих правил продемонстрировано на нижеприведенных примерах:



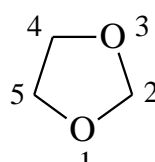
азиридин



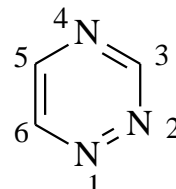
1,3-тиазол



1,2,3-триазол



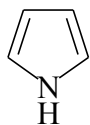
1,3-диоксолан



1,2,4-триазин

1.2 Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом.

Пиррол, фуран и тиофен являются пятичленными гетероциклическими соединениями с одним гетероатомом.



пиррол



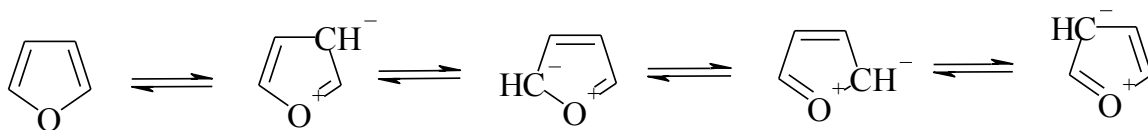
фуран



тиофен

Нумерация атомов в составе гетероцикла начинается с гетероатома и идет против часовой стрелки. Положения 2- и 5- называют α -положениями, 3- и 4- – β -положениями.

По формальным признакам эти соединения относятся к ароматическим, так как они представляют собой сопряженные циклические π -системы, в состав которых входит 6π электронов – 4 электрона диеновой системы – и пара электронов гетероатома. Цикл является практически плоским, из чего следует, что состояние гибридизации гетероатома близко к sp^2 . Ниже представлены резонансные структуры, иллюстрирующие делокализацию электронов гетероатома по гетероциклическому кольцу на примере фурана.

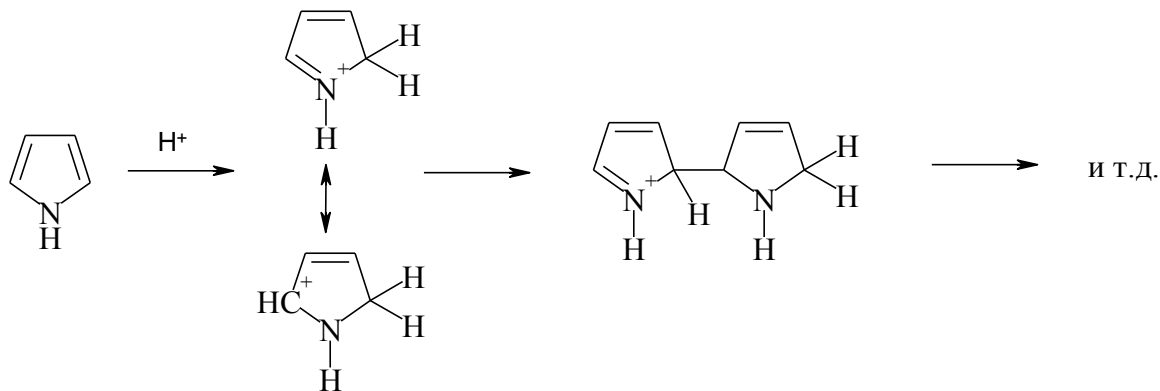


Приведенные резонансные структуры показывают, что гетероатом (в данном случае атом кислорода) в результате мезомерного взаимодействия с диеновой π -системой передает электронную плотность в кольцо, вследствие чего на атомах углерода в составе гетероцикла возникает некоторый отрицательный заряд, а на атоме кислорода, соответственно, положительный заряд. Атом кислорода, разумеется, кроме положительного мезомерного эффекта проявляет и отрицательный индуктивный эффект. Однако его проявление в свойствах рассматриваемых соединений менее выражено, в связи с чем пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом относят к π -избыточным ароматическим гетероциклическим соединениям. Резонанс приводит к некоторой выравниваемости длин связей в составе гетероцикла, что также говорит об определенной ароматичности системы.

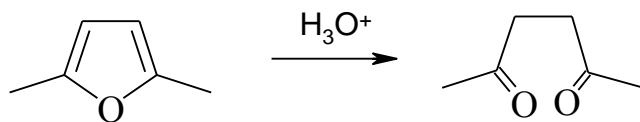
Отличительной чертой рассматриваемых гетероциклических систем является то обстоятельство, что они, в отличие, например, от бензола, могут быть представлены только одной, преобладающей резонансной структурой, в которой нет разделения заряда. Это находится в соответствии с экспериментально полученными величинами теплот сгорания этих соединений, свидетельствующими о меньшей ароматичности, то есть менее эффективной делокализации кратных связей в этих соединениях по сравнению с бензолом. Кроме того, учитывая, что электроотрицательность гетероатома возрастает в

следующей последовательности сера < азота < кислорода, можно сказать, что в этой же последовательности уменьшается способность гетероатома отдавать свою неподеленную пару электронов, а, следовательно, и ароматичность гетероциклов.

Поскольку пара электронов гетероатома в большой степени делокализована по π -системе гетероцикла, пиррол является значительно более слабым N-основанием, чем обычные амины. Протонирование пиррола осуществляется преимущественно по α -углеродному атому с образованием неароматического соединения. Образующийся катион атакует другую молекулу пиррола, в результате чего происходит полимеризация.



Фуран и его производные бурно реагирует с сильными кислотами, при проведении же реакции с разбавленной минеральной кислотой происходит гидролитическое расщепление цикла с образованием 1,4-дикарбонильных соединений с хорошим выходом.

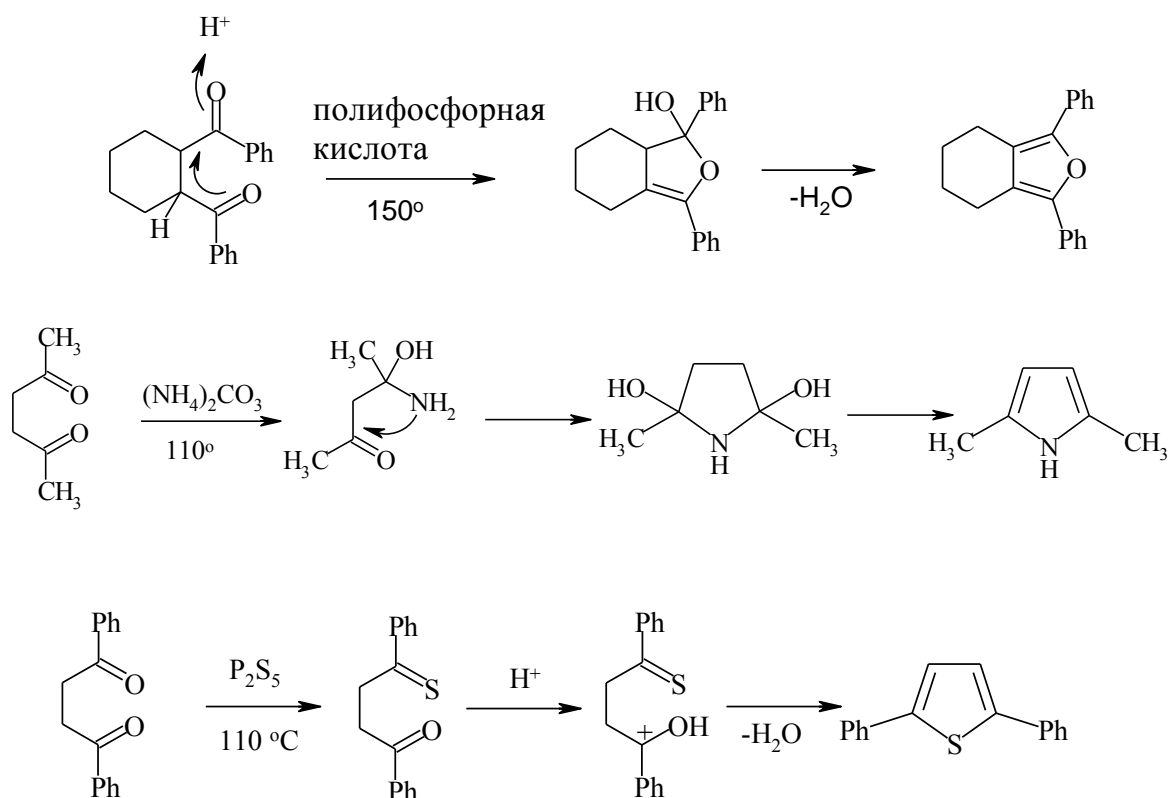


Тиофен намного более устойчив в кислых средах, чем пиррол и фуран.

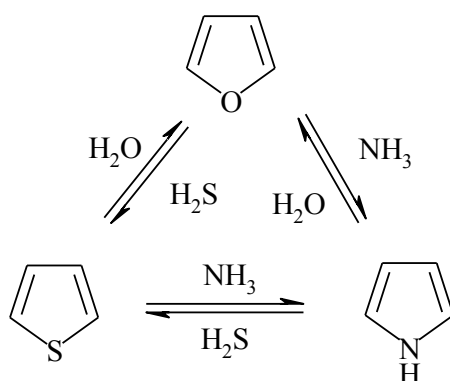
1.3 Методы синтеза производных пиррола, фурана, тиофена

Пиррол, фуран, тиофена и их производные могут быть получены из одних и тех же предшественников – 1,4-дикарбонильных соединений. Этот метод называется синтезом **Паалы-Кнорра**. Так, производные фурана образуются при действии на 1,4-дикетоны дегидратирующими веществами – (P_2O_5 , H_2SO_4 , $ZnCl_2$ и др.). При взаимодействии с аммиаком или первичными аминами образуются производные пиррола. Реакция с неорганическими сульфидами, например с P_2S_5 приводит к образованию производных тиофена.

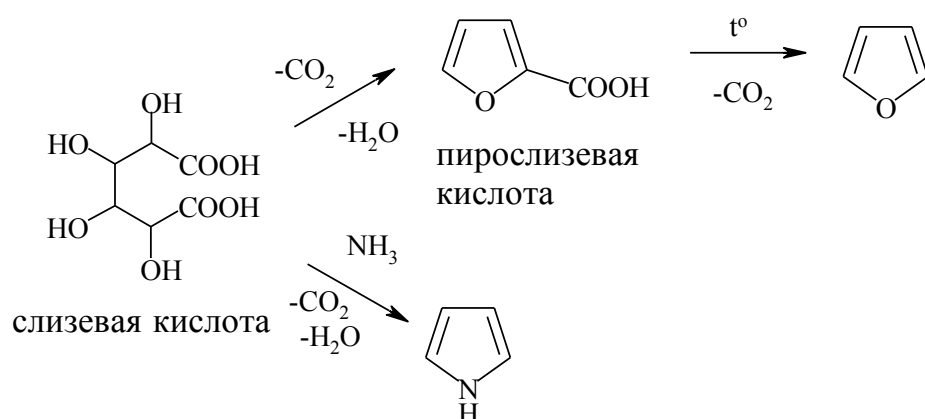
Поскольку образование гетероцикла пиррола, фурана и тиофена может происходить из одних и тех же исходных 1,4-дикарбонильных соединений, в соответствующих условиях возможны и их взаимопревращения.



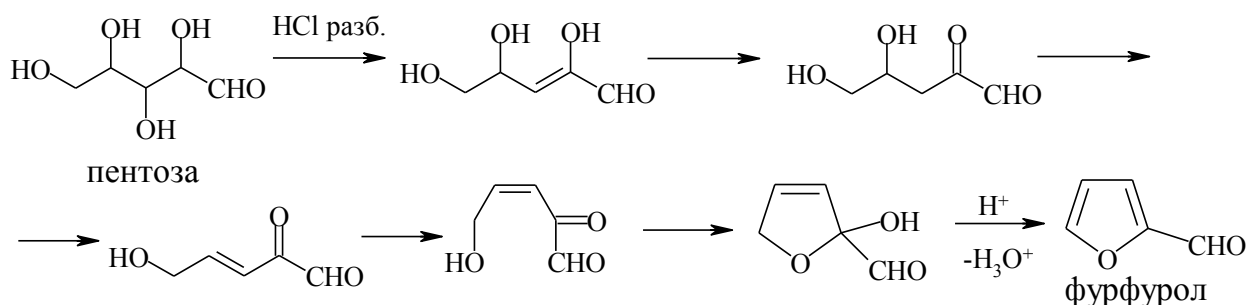
Эта реакция была открыта **Юрьевым** и носит его имя. Превращения происходят при нагревании гетероцикла в присутствии окиси алюминия при 400°C в токе H_2S , NH_3 или H_2O , однако высокий выход достигается только в случае использования фурана в качестве исходного соединения.



Еще один общий метод получения пятичленных гетероциклов основан на использовании в качестве исходного соединения слизевой кислоты и других дикарбоновых кислот – продуктов окисления сахаров. Сухая перегонка слизевой кислоты приводит к образованию пирослизевой или α -фуранкарбоновой кислоты. При пиролизе аммонийной соли слизевой кислоты образуется пиррол. Декарбоксилирование пирослизевой кислоты является методом получения фурана.



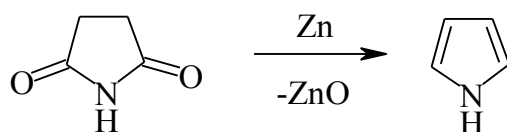
Промышленным способом получения фурфурола – фуран-2-карбальдегида является кислотный гидролиз полисахаридов, в состав которых входят пентозы – пятиатомные сахара, содержащиеся в различном растительном сырье. Так, фурфурол получают из шелухи семян подсолнечника, кукурузных початков, соломы, отрубей, вследствие чего он и получил свое название (латинское *furfur* – отруби).



Далее фурфурол превращают в пирослизевую кислоту либо по реакции Канницаро, либо окислением кислородом воздуха в присутствии щелочных растворов солей меди или серебра. Полученную кислоту декарбоксилируют в фуран нагреванием до 200-250° С. Сам фурфурол так же может быть превращен в фуран нагреванием при 400 °С в присутствии катализаторов – хромитов цинка или марганца.

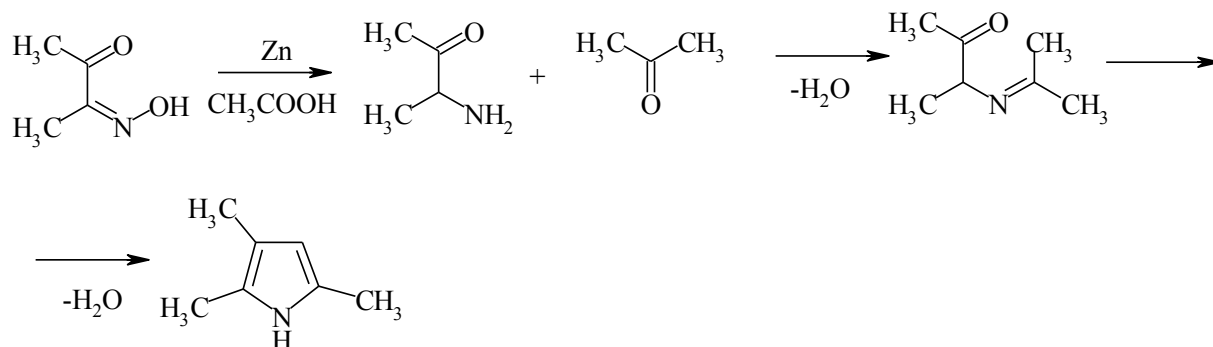
Пиррол в промышленности получают фракционной перегонкой каменноугольной смолы и костяного масла – вещества, образующегося при сухой перегонке костей. Кроме того, его получают из фурана по методу Юрьева, а также взаимодействием ацетилена с формальдегидом и аммиаком.

Сукцинимид, по сути, является производным пиррола и может быть превращен в пиррол восстановлением цинком.

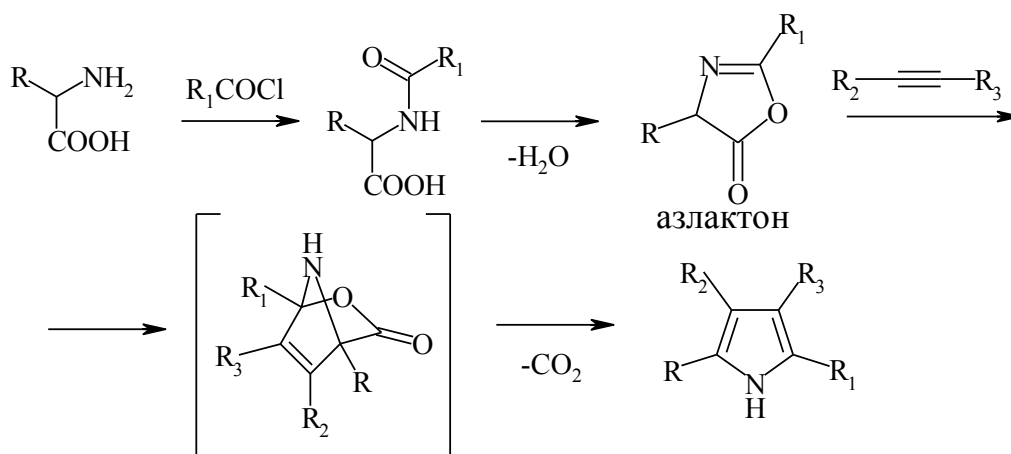


Наиболее общий лабораторный метод синтеза производных пиррола заключается во взаимодействии монооксимов α-дикетонных с кетонами в уксус-

ной кислоте в присутствии цинка (синтез **Кнорра**). Суть этого превращения заключается в том, что на первой стадии реакции оксимная группа восстанавливается цинком в кислой среде в аминогруппу. Кетонная группа в этих условиях не затрагивается. Далее происходит конденсация образующегося α-аминокетона с кетоном, а за этим следует циклизация. Побочным продуктом в этой реакции является дигидропиразин, образующийся в результате конденсации двух молекул аминокетона между собой.

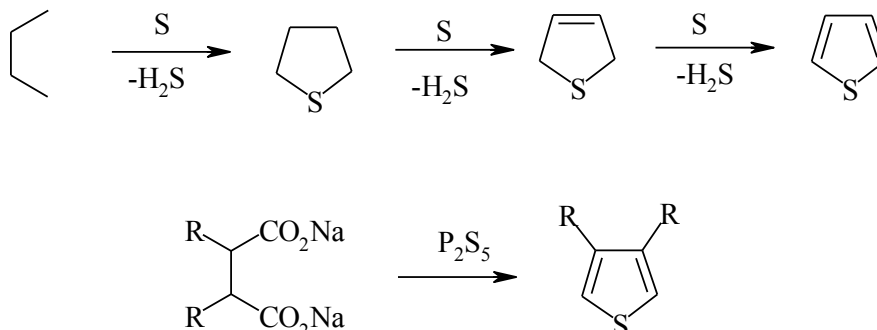


С высоким выходом замещенные пирролы образуются при взаимодействии азлактонов с ацетиленами. Азлактоны - гетероциклические соединения, образующиеся при взаимодействии аминокислот с хлорангидридами карбоновых кислот. Замыкание азлактонного цикла представляет, по сути, модификацию, приводящую одновременно к увеличению кислотности С-Н связи углерода, связанного с атомом азота. Вследствие этого азлактон способен вступать в реакцию присоединения по Михаэлю по ацетиленовой кратной связи. Далее следует замыкание цикла по связи С=N в составе азлактонного цикла и отщепление молекулы CO₂, завершающее образование пиррольного цикла.



Тиофен обычно содержится в качестве примеси в бензоле, получаемом из каменноугольной смолы (до 0.5%). Температуры кипения бензола и тиофена близки (80 и 84 °С соответственно), что затрудняет их разделение перегонкой, однако бензол может быть очищен от примеси тиофена химически. В промышленности тиофен получают взаимодействием бутана, бутена или бутадиена с серой при высокой температуре (600°) с малым временем контакта

реагирующих веществ – около 1 сек и немедленным охлаждением. При этом в реакцию вступает только часть реагентов, их отделяют от циклических продуктов, и вновь вводят в реакцию. Отметим, что сера в этой реакции выступает в качестве дегидрирующего окислителя, под действием которого гидрированные производные тиофена превращаются в тиофен.



Тиофен может быть получен в лабораторных условиях взаимодействием ди-натриевой соли янтарной кислоты с P_2S_3 . Этот метод интересен тем, что и замещенные янтарные кислоты в тех же условиях образуют соответствующие замещенные производные тиофена.

Еще одно превращение, при котором образуется тиофен, открытое Чи-чибабиным, заключается во взаимодействии ацетилена с сероводородом при 400-450 °C на окиси алюминия. Эта реакция не имеет препаративного значения, однако, интересна своим сходством с реакцией, тримеризации ацетилена с образованием бензола.



При взаимодействии бутадиена с диоксидом серы образуется сульфон тиофена. Эта реакция аналогична реакции Дильса-Альдера, в которой роль диенофила выполняет атом серы.

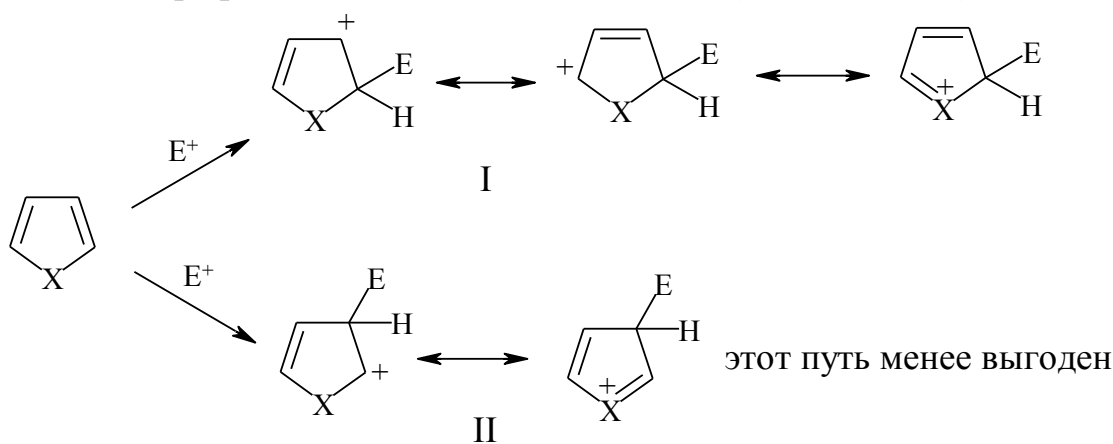
1.4 Химические свойства пиррола, фурана и тиофена

Как уже было отмечено, по электронному строению пиррол, фуран и тиофен являются ароматическими соединениями и, как следствие, реакции электрофильного замещения для них характерны в большей степени, чем присоединения. При этом их реакционная способность изменяется в последовательности: фуран > пиррол > тиофен > бензол. Повышенная реакционная способность этих соединений по сравнению с бензолом связана с положительным мезомерным эффектом гетероатома, который, с одной стороны, приводит к появлению частичного отрицательного заряда на атомах углерода в составе гетероцикла, обуславливающего большее сродство к электрофилу, а с другой стороны, приводит к более эффективной стабилизации катионного

интермедиата этой реакции – σ комплекса и, следовательно, к снижению энергии переходного состояния реакции (см. схему внизу).

Поскольку пиррол и фуран неустойчивы в кислых средах, реакции электрофильного замещения для них проводят в существенно более мягких условиях, чем обычно используются для бензола. Тиофен более устойчив в кислой среде, и для его превращений могут быть использованы реагенты, являющиеся сильными кислотами.

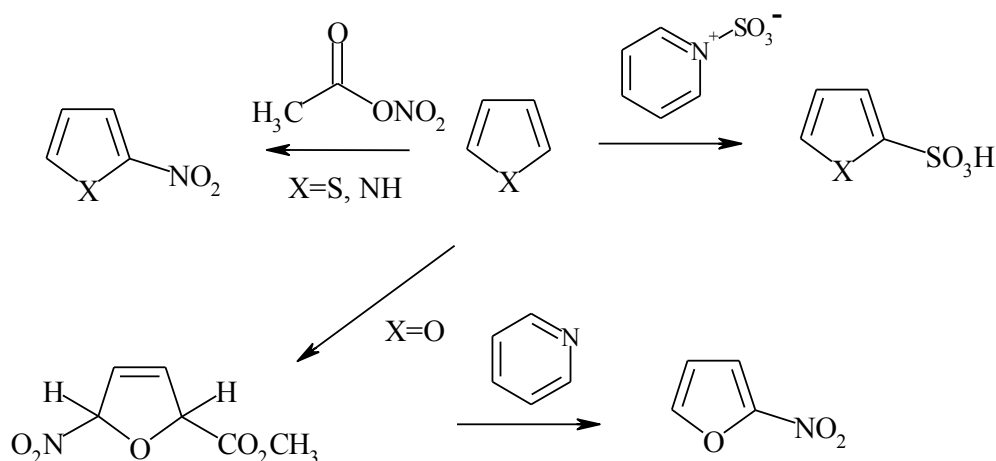
Электрофильное замещение для фурана, пиррола и тиофена протекает преимущественно в положение 2 (α -положение), поскольку возникающий при этом σ -комплекс обладает более низкой энергией вследствие более эффективной резонансной стабилизации, чем σ -комплекс, образующийся в результате электрофильной атаки по положению 3 (β -положению).



Пониженная энергия σ -комплекса, образующегося в случае атаки по α -положению (I) по сравнению с энергией σ -комплекса (II) приводит к уменьшению активационного барьера реакции в этом направлении, что и обуславливает как кинетическую, так и термодинамическую предпочтительность образования продуктов замещения по α -положению.

Сульфирование тиофена происходит при действии 95% H_2SO_4 при комнатной температуре с образованием тиофен-2-сульфокислоты. С помощью этой реакции можно очистить бензол от примеси тиофена, так как бензол сульфировается в более жестких условиях. Для сульфирования пиррола и фурана нельзя использовать серную кислоту, однако, соответствующие 2-сульфокислоты могут быть получены при взаимодействии с пиридинсульфотриоксидом – комплексом пиридина с SO_3 . Заметим, что бензол не сульфировается при действии этого реагента, однако тиофен может быть им просульфирован.

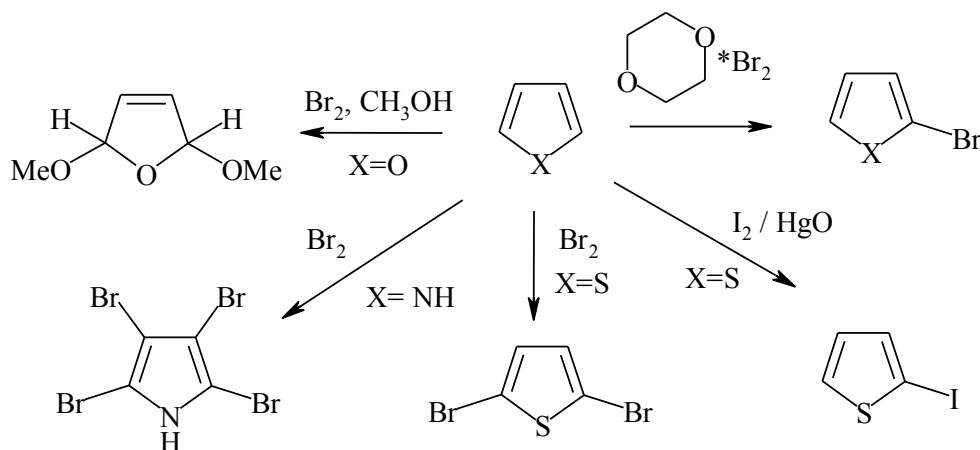
При обработке пиррола, фурана и тиофена нитрующей смесью происходит осмоление. Для того, чтобы успешно провести нитрование, в качестве реагента используют ацетилнитрат – смешанный ангидрид уксусной и азотной кислоты.



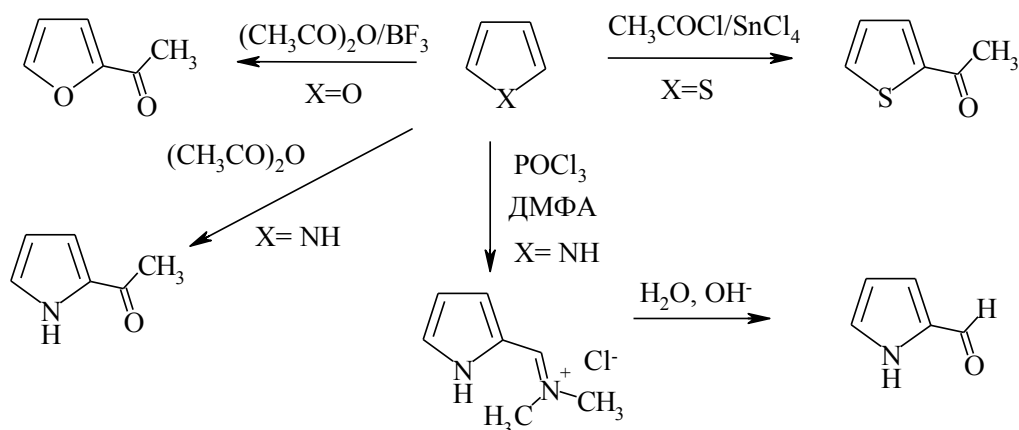
Ацетилнитрат готовят взаимодействием уксусного ангидрида с безводной азотной кислотой. При обработке этим реагентом тиафена и пиррола с высоким выходом образуются 2-нитропроизводные, в случае же фурана реакция завершается образованием продукта сопряженного присоединения – 5-ацетокси-2-нитро-2,5-дигидрофурана, который превращается в 2-нитрофуран при взаимодействии с пиридином.

Бромпроизводные фурана не удается получить прямым бромированием вследствие того, что реакция идет очень энергично и выделяющийся бромистый водород разрушает гетероцикл. При проведении реакции бромирования в метаноле при низкой температуре с хорошим выходом образуется 2,5-диметокси-2,5-дигидрофуран. Монобромирование фурана по положению 2 осуществляют диоксандибромидом – комплексом диоксана с бромом при 0°C. Механизм этой реакции не установили.

Пиррол бромруется также очень легко. Реакцию трудно остановить на стадиях замещения 1-3 атомов водорода и единственный продукт, который может быть при этом получен – тетрабромпиррол. Бромирование и хлорирование тиафена также происходит очень быстро и с приемлемым выходом может быть выделен только 2,5-дибромтиофен. Тиафен не реагирует с йодом, однако, 2-йодтиофен образуется, если взаимодействие осуществлять в присутствии окиси ртути или разбавленной азотной кислоты.

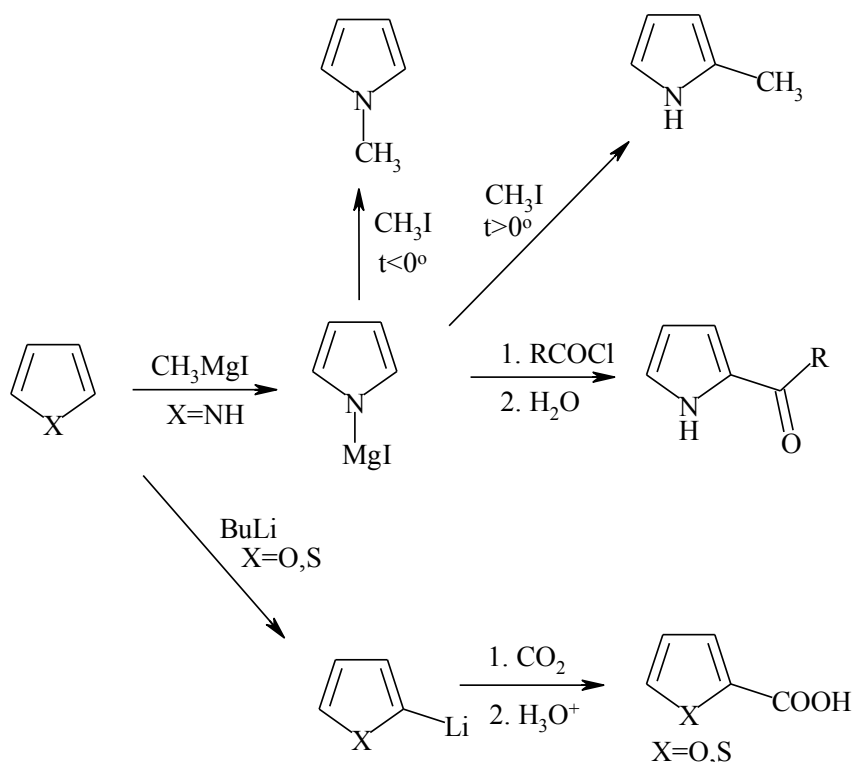


Алкилирование фурана и пиррола по Фриделю-Крафтсу невозможно, поскольку кислоты Льюиса, подобно протонным кислотам, разрушают гетероцикл, вызывая осмоление реакционной смеси. Не удастся провести алкилирование и тиафена, хотя он и устойчив к действию кислот Льюиса. Ацильные же производные этих гетероциклов могут быть получены, однако, в условиях более мягких, чем используют при ацилировании производных бензола. Так, 2-ацетилфуран образуется при взаимодействии фурана с уксусным ангидридом в присутствии такой относительно слабой кислоты Льюиса как BF_3 . Реакцию проводят таким образом, чтобы время контакта фурана с катализатором было минимальным. Образующийся 2-ацетилфуран более устойчив по отношению как к кислотам Льюиса, так и к протонным кислотам. Пиррол реагирует с уксусным ангидридом без катализатора с образованием 2-ацетилпиррола. Ацилирование тиафена проводят в условиях, близких к условиям ацилирования активных аренов, – хлорангидридами карбоновых кислот в присутствии SnCl_4 .



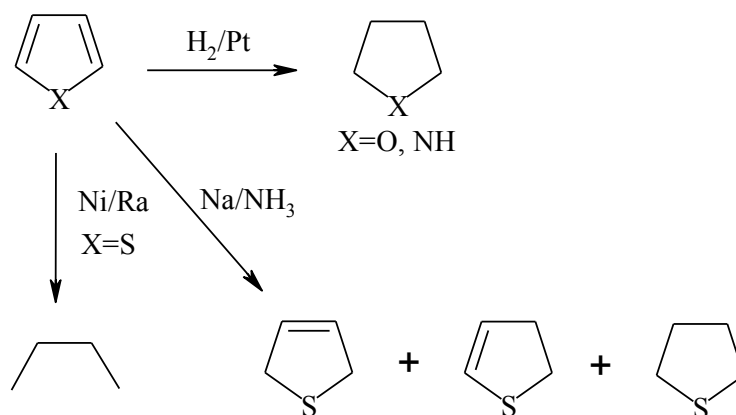
Пиррол может быть легко превращен в 2-формильное производное по реакции *Вильсмайера* – при взаимодействии с хлорокисью фосфора и диметилформамидом.

Важной особенностью пиррола, выделяющей его из рассматриваемого ряда гетероциклов, является то, что он является сравнительно сильной кислотой по связи N-H и при действии магний- или литийорганических соединений образует соли. Взаимодействие этих солей с алкилгалогенидами происходит довольно сложно: как правило, образуется смесь продуктов алкилирования по атому азота и атомом углерода в положениях 2- и 3- кольца, соотношение которых зависит от многих факторов. Отметим только, что при пониженной температуре реакция преимущественно идет по атому азота, а при нагревании – преимущественно по положению 2. Реакция металлизированных производных пиррола с хлорангидридами карбоновых кислот обычно приводит к 2-ацилзамещенным производным пиррола. При взаимодействии фурана и тиафена с бутиллитием происходит реакция переметаллирования. Образующиеся при этом 2-фурил- и 2-тиениллитий являются обычными литийорганическими производными, вступающими, в характерные для этого класса



соединений реакции с альдегидами и кетонами, сложными эфирами, CO_2 и др., что позволяет получать различные 2-замещенные производные фурана и тиафена.

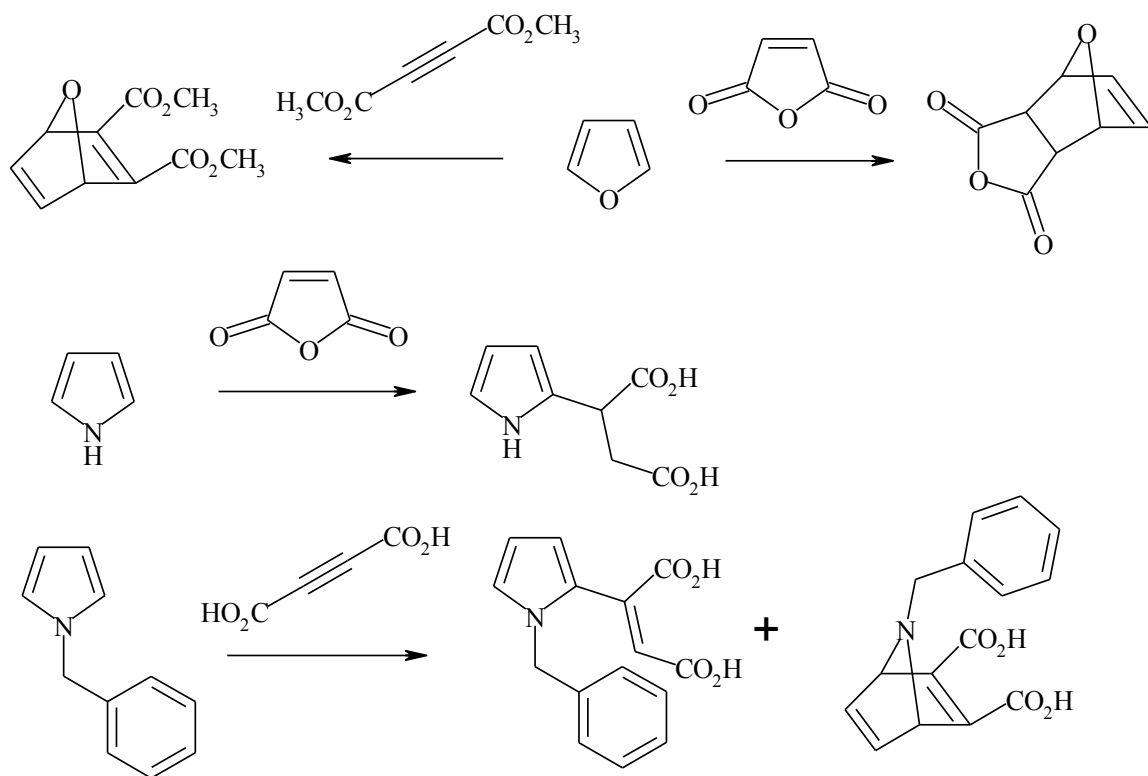
Гидрирование фурана и пиррола водородом на катализаторе (платина или палладий) приводит соответственно к тетрагидрофурану и тетрагидропирролу (пирролидину). Аналогичное превращение в случае тиафена не происходит, поскольку он, как серусодержащее соединение, дезактивирует катализатор (является каталитическим ядом). Восстановление тиафена может быть осуществлено действием натрия в жидком аммиаке. При этом образуются как частично гидрированные производные тиафена, так и тетрагидро-тиофен (тиофан).



Интересной особенностью тиафена является реакция десульфуризации, которая происходит при взаимодействии с никелем Ренея. Вообще этот процесс характерен для всех сераорганических соединений, в которых сера на-

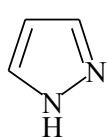
ходится в степени окисления 2+. Применительно к тиюфену это превращение приводит к раскрытию цикла и образованию бутана. Эта реакция может представлять и синтетический интерес, если в нее вовлекаются замещенные производные тиюфена.

Приведенные выше реакции электрофильного замещения демонстрируют, что пиррол, фуран и тиюфен имеют свойства, характерные для ароматических соединений, на ход которых оказывает влияние их повышенная реакционная способность и ограниченная устойчивость, в первую очередь фурана и пиррола, в кислых средах. В то же время для фурана характерны не свойственные соединениям ряда бензола превращения – реакции циклоприсоединения, в которых фуран выступает в качестве диена. В качестве примера можно привести взаимодействие фурана с малеиновым ангидридом и с эфиром ацетилендикарбоновой кислоты. Пиррол не вступает в реакции циклоприсоединения. Так, при его взаимодействии с малеиновым ангидридом образуется соединение, которое является продуктом присоединения пиррола как C-H кислоты к активированной кратной связи. По отношению к пирролу это реакция электрофильного замещения по положению 2. В случае N-замещенного пиррола реакция с ацетилендикарбоновой кислотой преимущественно протекает по той же схеме, однако наряду с продуктом замещения образуется небольшое количество (< 10%) циклоаддукта. Тиюфен, будучи наиболее "ароматическим" из рассматриваемых гетероциклических соединений, в реакцию циклоприсоединения не вступает.

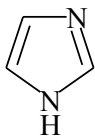


1.5 Пятичленные гетероциклы с несколькими гетероатомами.

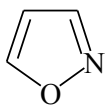
Весьма распространенными гетероциклическими соединениями являются азолы – гетероциклы с двумя гетероатомами, одним из которых является атом азота.



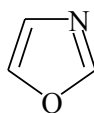
пиразол



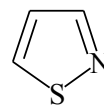
имидазол



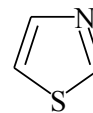
изоксазол



оксазол



изотиазол

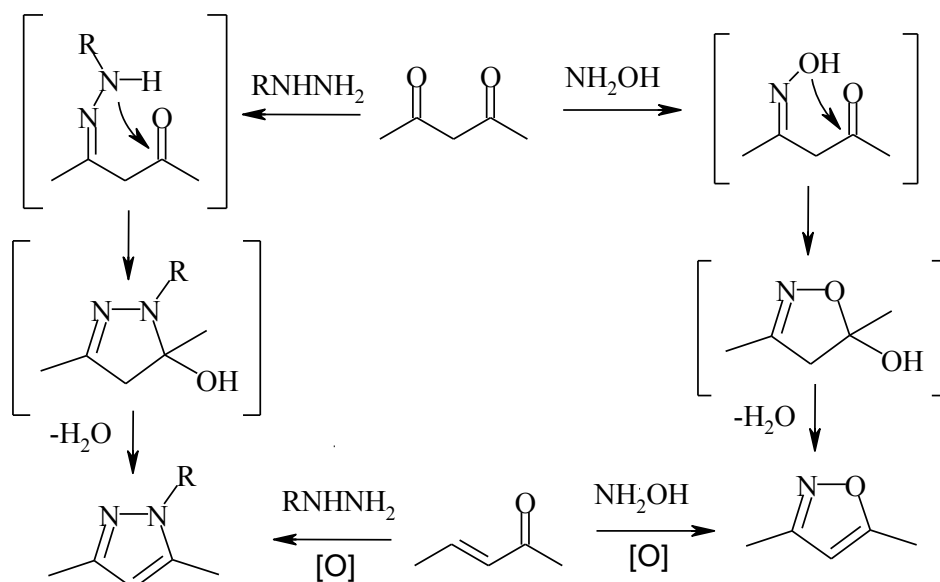


тиазол

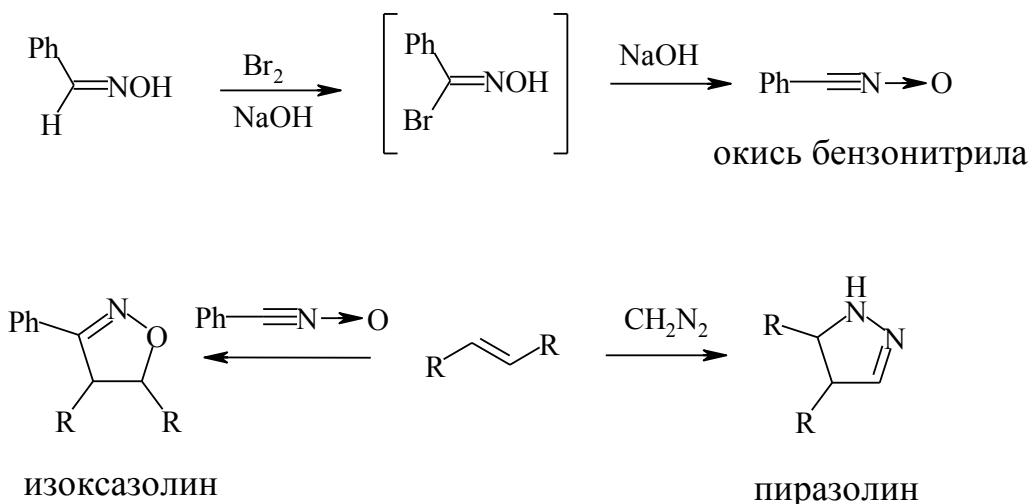
Нумерация атомов в составе гетероцикла ведется от гетероатома, образующего одинарные связи, по направлению ко второму гетероатому. Все приведенные выше гетероциклы являются ароматическими. Рассмотрим это утверждение на примере имидазола. В его составе один из атомов азота полностью аналогичен атому азота в пирроле, то есть он предоставляет свою пару электронов для сопряжения с гетеродиеновой системой, содержащей 4 π -электрона. Следовательно, всего в π -системе имидазола содержится 6 π -электронов. Второй атом азота, связанный двойной связью, имеет неподеленную пару электронов, которая расположена на орбитали, находящейся в плоскости гетероцикла и поэтому не участвующей в сопряжении. Следовательно, все азолы являются, во-первых, ароматическими соединениями, а во-вторых, основаниями, протонирующимися по неподеленной паре электронов. Вследствие этого азолы более устойчивы в кислой среде, чем пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом. По реакционной способности, проявляемой в реакциях электрофильного замещения, азолы уступают пирролу, фурану и тиофену вследствие того, что в составе их гетероцикла присутствует гетероатом, не предоставляющий свою неподеленную пару в общую π -систему и, таким образом, его электронное влияние на реакционную способность определяется индуктивным эффектом и отрицательным эффектом сопряжения, уменьшающими электронную плотность в гетероцикле и, следовательно, снижающими реакционную способность по отношению к электрофилам.

1.6 Методы получения азолов

Общим методом получения 1,2-азолов – пиразолов и изоксазолов – является взаимодействие 1,3-дикетонов или α,β -ненасыщенных карбонильных соединений с бинуклеофилами – гидразинами или гидроксиламином. Гидрированные производные изоксазола и пиразола могут быть получены из алкенов взаимодействием соответственно с окисями нитрилов и диазометаном.



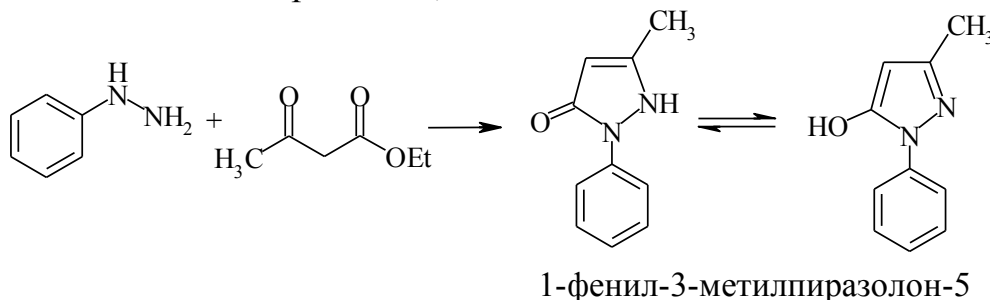
Оба эти превращения относятся к реакциям 1,3-диполярного циклоприсоединения – согласованному присоединению диполярной молекулы к кратной связи. Исходные окиси нитрилов получают из альдоксимов (оксимов альдегидов) при взаимодействии с галогенами в щелочной среде. На первой стадии происходит образование геминальных галоидоксимов, которые подвергаются дегидрогалогенированию, приводящему к окисям нитрилов. Окиси нитрилов – исключительно реакционноспособные соединения, которые, как правило, не могут быть выделены в свободном состоянии, поэтому их генерируют в присутствии алкена, с которым они немедленно вступают в реакцию циклоприсоединения.



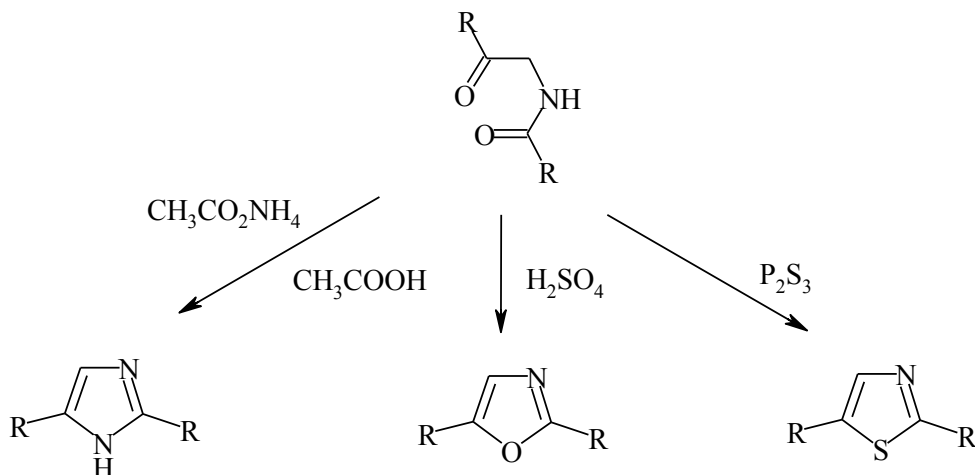
При взаимодействии алкинов с окисями нитрилов образуются изоксазолы.

Важные в практическом отношении производные пиразола – пиразолоны – образуются при взаимодействии ацетоуксусного эфира с гидразинами. Эта реакция аналогична взаимодействию β-дикетонных с гидразинами. Продукт реакции – пиразолон – существует в виде смеси двух таутомеров – кетоформы и енольной формы вследствие того, что енольная форма, по сути, является

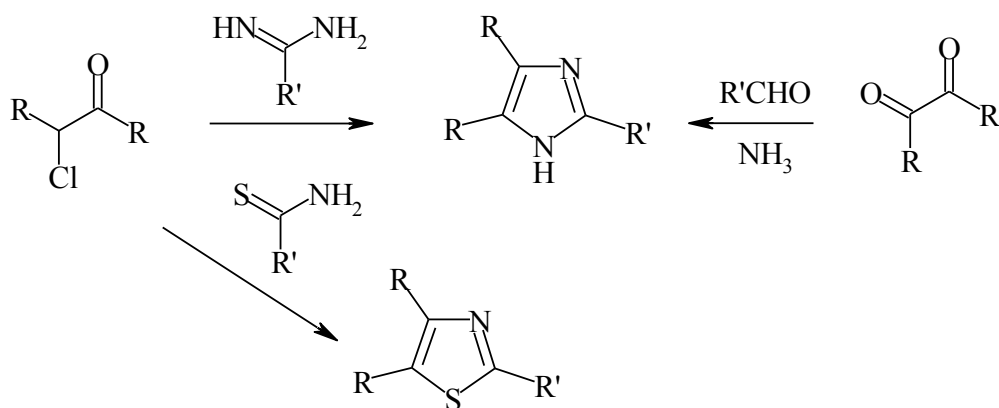
ся ароматическим соединением – производным оксипиразола. Так, при взаимодействии ацетоуксусного эфира с фенилгидразином образуется 1-фенил-3-метилпиразолон, который реагирует с йодистым метилом с образованием 1-фенил-2,3-диметилпиразолон, известного под названием *антипирин*



Единственный общий метод синтеза 1,3-азолов основан на использовании в качестве исходных соединений α -ацетамидокетонов. В принципе, этот метод аналогичен синтезу *Паал-Кнорра*. При нагревании α -ацетамидокетонов с ацетатом аммония в уксусной кислоте образуются имидазолы. При взаимодействии α -ацетамидокетонов с водоотнимающими реагентами, например с конц. H_2SO_4 , образуются оксазолы, а реакция с P_2S_3 приводит к тиазолам.

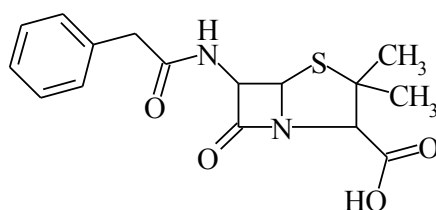


С хорошим выходом имидазолы образуются при взаимодействии α -хлоркетонов с амидинами. Кроме того, производные имидазола и сам



имидазол могут быть получены реакцией α -дикарбонильных соединений с альдегидами и аммиаком. При взаимодействии α -хлоркарбонильных соединений с тиамидами образуются тиазолы. В частности, реакция хлорацетальдегида с тиоформамидом приводит к незамещенному тиазолу.

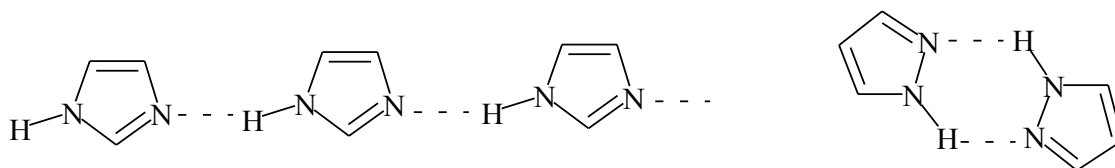
Исключительно важное практическое значение имеют гидрированные производные тиазола – антибиотики группы пенициллина. Это соединения природного происхождения, продуцируемые различными видами плесневого грибка *пенициллиума*. С их открытием человечество очень сильно продвинулось в борьбе с бактериальными заболеваниями. За открытие и установление структуры этих антибиотиков английским ученым Флемингу, Флори и Чейну была присуждена Нобелевская премия.



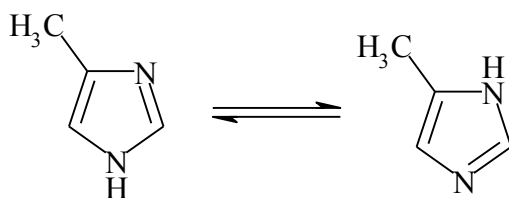
бензилпенициллин

1.7 Свойства азолов

Как отмечалось выше, все азолы являются основаниями и при действии кислот образуют соли. Самым сильным основанием является имидазол ($pK_a = 7$). Имидазол и пиразол отличаются высокими температурами плавления и кипения вследствие того, что образуют прочные межмолекулярные водородные связи. Так, температура кипения пиррола 130°C , пиразола 187°C , а имидазола 250°C . Имидазол в растворе существует в виде ассоциатов из 20 и более молекул, пиразол в растворах существует в виде димеров.



В результате этого в ряду производных имидазола и пиррола происходит быстрое таутомерное превращение, вследствие чего невозможно судить о том, у какого из атомов азота находится атом водорода, и положения 4,5 в имидазольном цикле и 3,5 в пиразольном цикле проявляют себя как равноценные. Так, 4-метилимидазол и 5-метилимидазол представляют собой и ведут себя в реакциях как равновесные смеси двух таутомеров. В связи с этим для имидазолов и пиразолов принята двойная нумерация. Например, 4-метилимидазол правильнее называть 4(5)-метилимидазолом.



4(5)-метилимидазол

Аналогично пирролу имидазол как NH-кислота образует соли при взаимодействии с сильными основаниями, например с реагентами Гриньяра. В отличие же от пиррола для того, чтобы провести алкилирование имидазола, превращение его в анион не требуется. Это связано с наличием в составе гетероцикла атома азота с неподеленной электронной парой, вследствие чего имидазол является весьма сильным нуклеофилом.

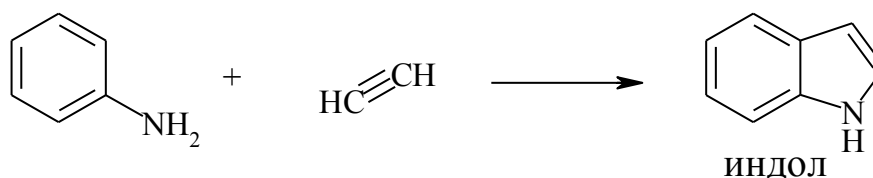
Как отмечалось выше, азолы в реакциях электрофильного замещения менее активны, чем пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом. Следует учитывать, что азолы являются основаниями, а реакции электрофильного замещения зачастую проводят в сильноокислой среде. Это означает, что в этих условиях азолы существуют преимущественно в протонированной форме, значительно менее активной в реакциях с электрофилами, чем непротонированное соединение. Вследствие этого галоидирование азолов в отсутствие сильных кислот происходит значительно легче, чем нитрование или сульфирование. В случае 1,2-азолов электрофильное замещение происходит преимущественно по положению 4 вследствие образования наиболее устойчивого σ -комплекса. 1,2-Азолы практически не вступают в реакции Фриделя-Крафтса, Вильсмайера, не реагируют с солями диазония.



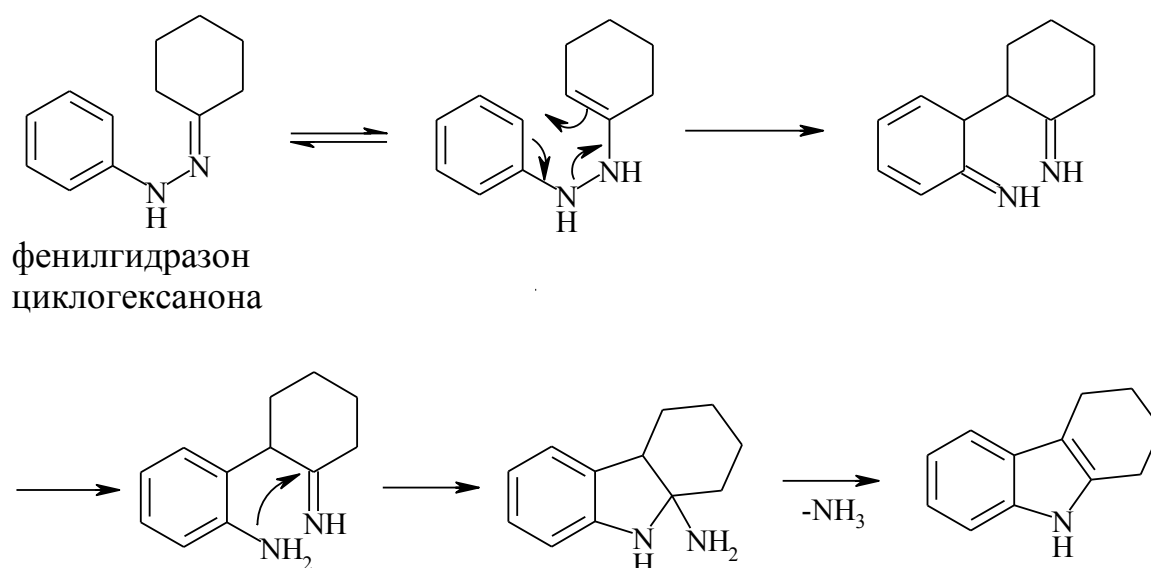
Реакции электрофильного замещения в 1,3-азолах также идут преимущественно по положению 4.

1.8 Методы синтеза индола и его производных

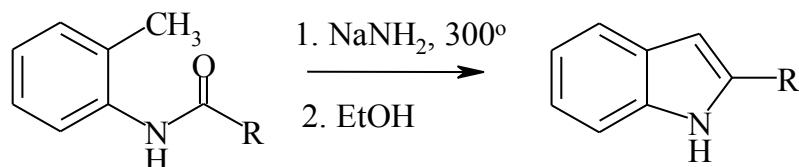
Молекула индола содержит пиррольный гетероцикл, аннелированный с бензольным кольцом. Методы синтеза индола обычно основаны на замыкании пиррольного цикла в молекуле, содержащей бензольное кольцо. Примером такой реакции является взаимодействие анилина с ацетиленом при высокой температуре (Чичибабин). Эта реакция не имеет препаративного значения, а лишь демонстрирует сходство с реакцией получения пиррола взаимодействием аммиака с ацетиленом (см. выше).



Наиболее общий способ получения индола и его производных это синтез **Фишера**, заключающийся в перегруппировке фенилгидразонов альдегидов и кетонов в присутствии кислотных катализаторов – хлористого цинка, трехфтористого бора, полифосфорной кислоты и др. Наиболее вероятный механизм этой реакции включает *орто*-бензидиновую перегруппировку, которая протекает как синхронное внутримолекулярное превращение.



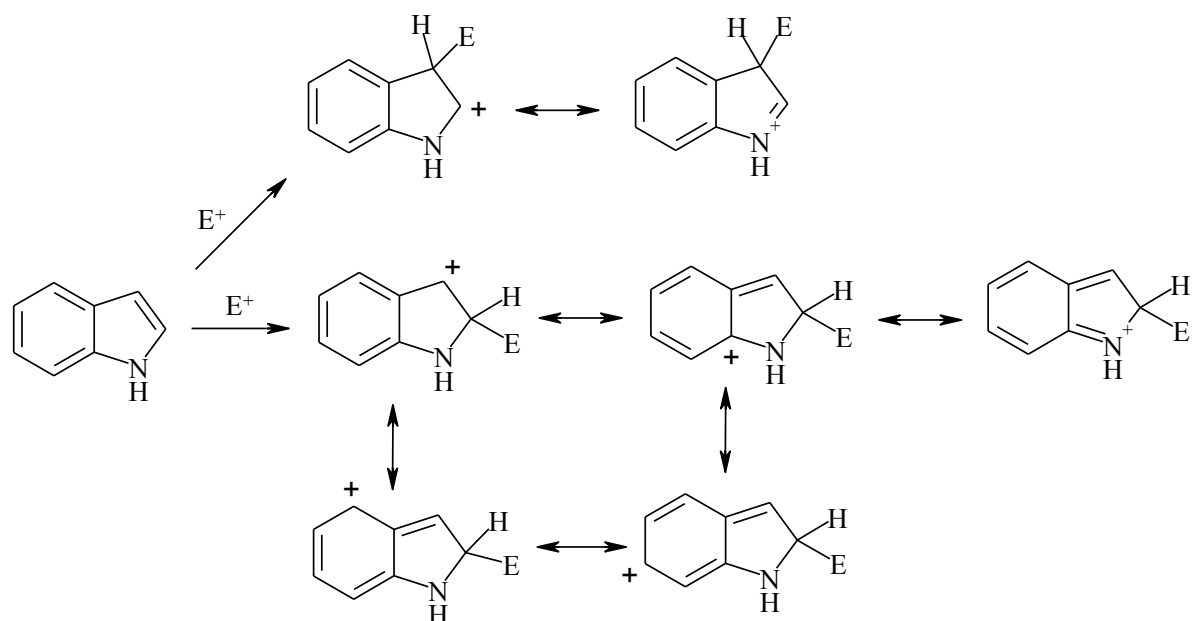
Многие замещенные индолы и сам индол могут быть получены по методу **Маделунга**, заключающемуся в циклизации *орто*-ацетотолуидинов при действии сильных оснований. Выходы простых производных индола при этом бывают очень высокими.



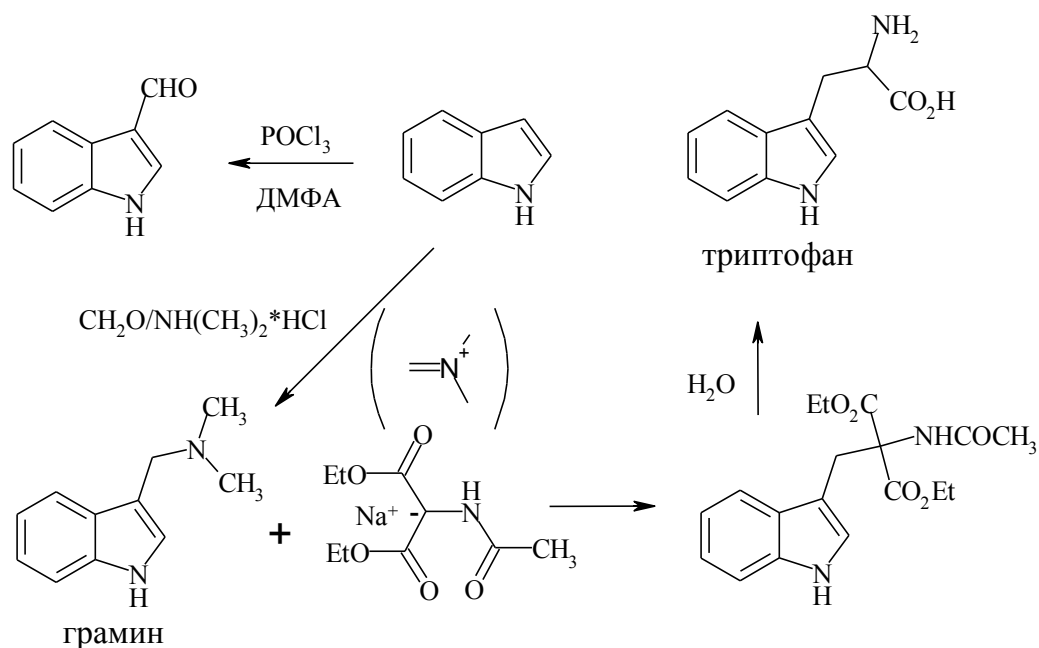
Механизм реакции Маделунга точно не известен, возможно, он и не один. Одно из наиболее простых объяснений протекания этой реакции строится на аналогии с конденсацией Кляйзена.

1.9 Свойства индола

Индол, подобно пирролу, является ароматическим соединением, относящимся к π -избыточным гетероциклам. Это означает, что атом азота в составе гетероцикла увеличивает электронную плотность на атомах углерода как в пиррольной, так и, до некоторой степени, в бензольной части молекулы. Это приводит к тому, что в положении 3 возникает избыточная электронная плотность. Отсюда можно сделать вывод, что основность индола по атому азота, как и в случае пиррола, также должна быть пониженной, а реакционная способность в реакциях электрофильного замещения – повышенной, хотя и уступает реакционной способности пиррола. Индол, подобно пирролу, мало устойчив к действию кислот, поэтому реакции с электрофилами проводят, избегая сильноокислых сред. Преимущественное направление электрофильной атаки для индола – положение 3 гетероцикла, что находится в соответствии с эффективной резонансной стабилизацией образующегося при этом σ -комплекса. Отметим, что в случае атаки по положению 2 резонансная стабилизация σ -комплекса с участием гетероатома возможна только через делокализацию положительного заряда по бензольному кольцу, что менее выгодно вследствие нарушения ароматичности всей системы.

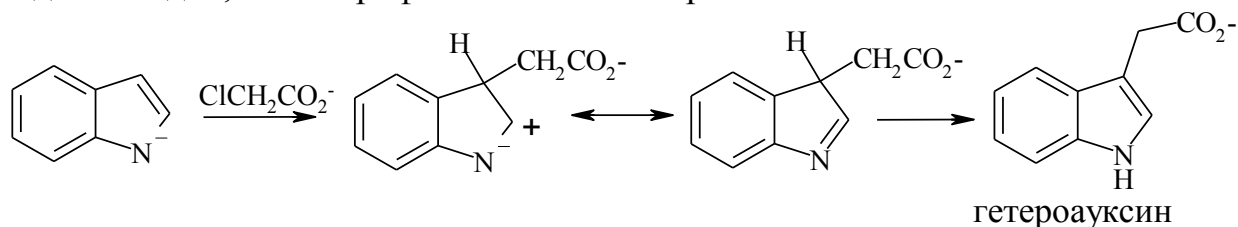


Примерами реакций индола, протекающих как электрофильное замещение, являются реакция *Вильсмаейра*, приводящая к 3-формилиндолу, и аминотилирование – реакция *Манниха* – взаимодействие с формальдегидом и солями вторичных аминов. При взаимодействии формальдегида с вторичным амином в кислой среде образуется соль N,N-диметилметилендиминыя, которая и выступает в роли электрофила. Надо отметить, что реакция Манниха характерна не только для индола и других π -избыточных гетероциклов, но и для многих СН-активных соединений, например кетонов. В случае индола реакция с формальдегидом и хлоргидратом диметиламина приводит к *грамину* – алкалоиду, встречающемуся в некоторых растениях.



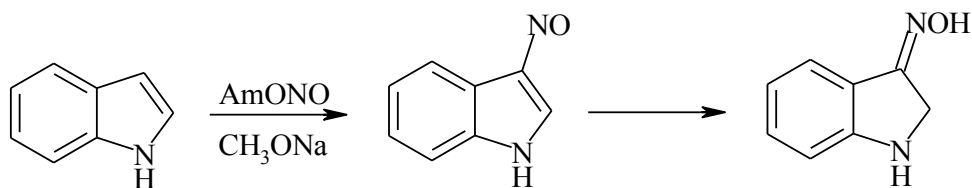
Более важным является то обстоятельство, что грамин является исходным соединением в промышленном синтезе триптофана – незаменимой аминокислоты. С этой целью грамин вводят во взаимодействие с натриевой солью эфира ацетамидомалоновой кислоты, образующийся малоновый эфир гидролизуют и декарбоксилируют.

Еще одно полезное вещество, которое получают по реакции электрофильного замещения в индоле, это индолилуксусная кислота или *гетероауксин* – стимулятор роста растений. Гетероауксин образуется при взаимодействии индола с Na-солью хлоруксусной кислоты в щелочной среде и последующем подкислении реакционной смеси для выделения свободной кислоты. Это реакция алкилирования, то есть электрофильного замещения в ароматическом ядре, однако условия ее протекания принципиально отличаются от условий, характерных для реакции Фриделя-Крафтса. Возможность ее протекания связана с тем, что индол, подобно пирролу, является достаточно сильной NH-кислотой, способной депротонироваться с образованием аниона. Последний, будучи анионом, гораздо легче реагирует с электрофилом, чем исходный индол, и электрофильная атака направлена в положение 3.

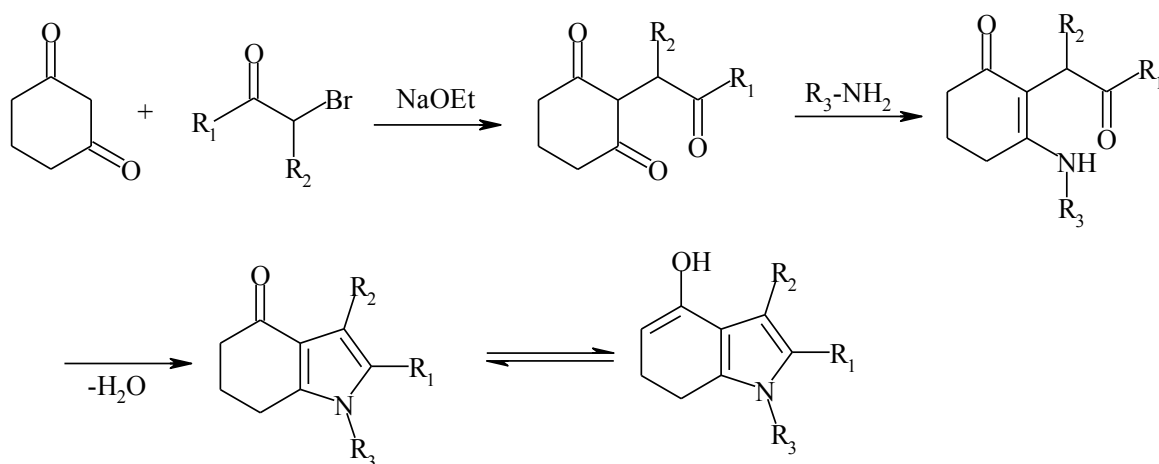


Приведенный выше пример показывает, что в реакции электрофильного замещения зачастую вводят не сам индол, а его анион, который обычно генерируют действием сильного основания, например магнийорганического соединения. В отличие от аниона пиррола в этом случае реакции протекают в несколько более жестких условиях и всегда по положению 3. Еще один при-

мер такого рода превращения это взаимодействие индола с амилнитритом в присутствии метилата натрия, которое приводит к оксиму.

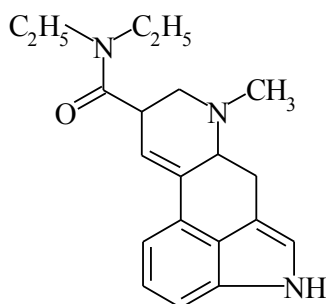


Следует отметить, что во всех случаях электрофильное замещение в индоле происходит по положению 3. Если положение 3 занято электронодонорным заместителем, то реакция протекает по положению 2, и только если в положении 3 находится электроноакцепторный заместитель, реакция может идти по бензольной части молекулы. Это означает, что если нужно синтезировать индол, замещенный в бензольном кольце, необходимо чтобы заместитель уже присутствовал на стадии построения гетероцикла. Например, 4-оксизамещенные индолы могут быть получены взаимодействием циклогександиона-1,3 с α -бромкетонами и последующей реакцией с первичными аминами или аммиаком.



К производным 4-оксииндола относится *псилоцибин*, обладающий галлюциногенным действием. В природе это соединение встречается в некоторых грибах, которые шаманы использовали для погружения в состояние транса. Среди 5-оксипроизводных индола также встречаются вещества, обладающие сильным влиянием на высшую нервную деятельность. Среди них серотонин, нарушение концентрации которого в организме, ведет к шизофрении. Сложное вещество – диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД), в молекуле которого также содержится индольный фрагмент, при попадании в организм нарушает баланс серотонина и приводит к очень ярким цветным галлюцинациям. ЛСД является самым сильным галлюциногеном из всех известных веществ, галлюцинации вызываются приемом нескольких микрограммов этого препарата. Получают его из лизергиновой кислоты, которая содержится в спорынье – грибке, паразитирующем

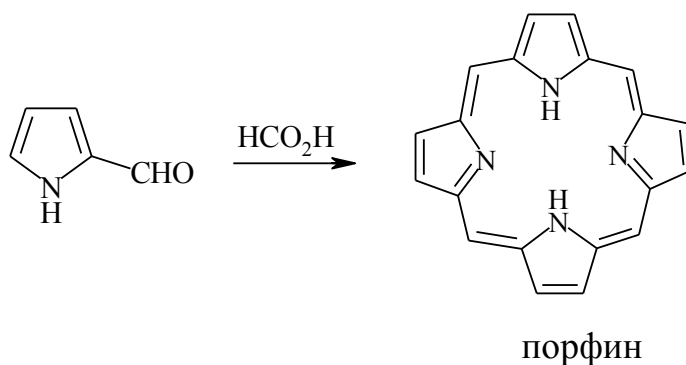
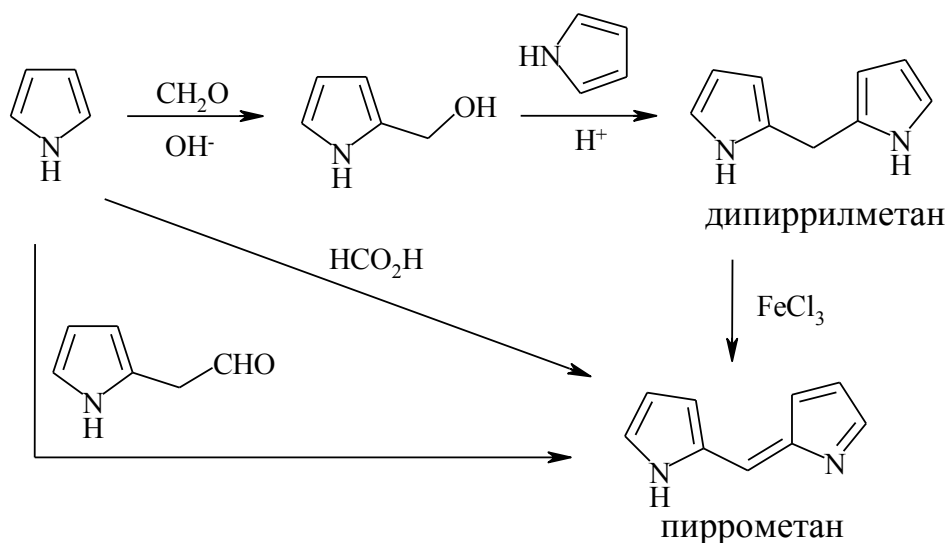
на зерновых, главным образом, на ржи. С давних времен известны случаи отравления людей, употреблявших в пищу зерно, зараженное спорыньей.



ЛСД

1.10 Порфирины

При взаимодействии пиррола с формальдегидом в щелочной среде происходит оксиметилирование по положению 2, а в кислой среде образующееся первоначально оксиметильное производное реагирует с еще одной молекулой пиррола, в результате чего образуется дипиррилметан. Последний окисляется хлорным железом в пиррометан, который может быть получен также конденсацией пиррола с муравьиной кислотой или с 2-формилпирролом.

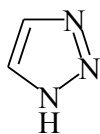


При взаимодействии пиррол-2-альдегида с муравьиной кислотой с небольшим выходом образуется исключительно важная макрогетероциклическая система – порфин. Дело в том, что порфин и его производные, называемые порфиринами, легко образуют исключительно прочные комплексы с рядом металлов, например железом, медью, кобальтом и др. В состав крови входит гемоглобин – вещество, состоящее из двух фрагментов, связанных между собой водородными связями. Один из этих фрагментов – белок глобин, другой – гем – координационное соединение порфирина с железом ($2+$). При действии соляной кислотой гем отделяется от глобина, ион Fe^{2+} в его составе окисляется до Fe^{3+} и гем превращается в гемин. Как известно, роль гемоглобина в организме заключается в переносе кислорода из легких по всем тканям. При этом кислород образует лабильное координационное соединение с железом гема, которое и является поставщиком кислорода в ткани. Если во вдыхаемом воздухе содержится окись углерода, то она тоже образует с гемом комплекс аналогичного строения, но значительно более прочный, чем с кислородом, вследствие чего гемоглобин перестает переносить кислород и человек погибает от удушья. Аналогичным образом действуют и пары синильной кислоты, правда в этом случае ингибируются ферменты, отвечающие за клеточное дыхание, в состав которых входит фрагмент гема.

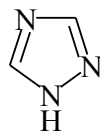
Интересно отметить, что структуры типа гема функционируют не только в организме теплокровных животных, но также и пресмыкающихся и моллюсков, только вместо железа в качестве центрального иона может выступать кобальт. Это приводит к тому, что такая кровь имеет голубой ("дворянский") цвет. Подобные структуры функционируют и в дыхательных системах растений в составе хлорофилла. В этом случае центральным ионом является ион магния, и этот комплекс имеет зеленый цвет. Еще одно важное вещество, в состав которого входит порфириновый фрагмент с координированным ионом кобальта, это кобаламин или витамин B_{12} , – вещество, жизненно необходимое человеку, поскольку он участвует в продуцировании эритроцитов.

1.11 Пятичленные гетероциклы с тремя и более гетероатомами.

Существует два ряда производных триазола – 1,2,3-триазолы, в которых атомы азота расположены подряд, и 1,2,4-триазолы или симметричные триазолы.



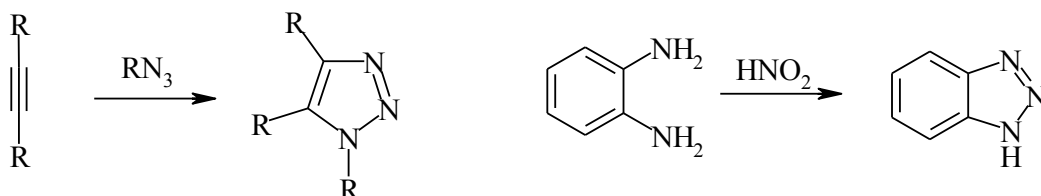
1,2,3-триазол



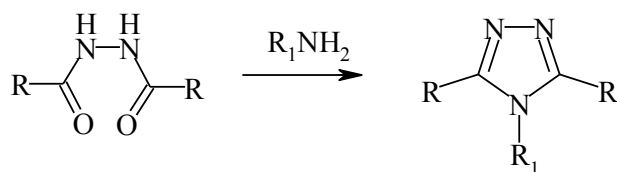
1,2,4-триазол

По химическому поведению положения 4 и 5 в 1,2,3-триазоле и положения 3 и 5 в 1,2,4-триазоле равноценны. Триазолы являются ароматическими соединениями.

1,2,3-Триазолы образуются при взаимодействии ацетиленов с азотистой водородной кислотой или органическими азидами. Это еще один пример реакции диполярного циклоприсоединения. Бензоаналог 1,2,3-триазола – бензотриазол – образуется при нитрозировании *орто*-фенилендиамина.

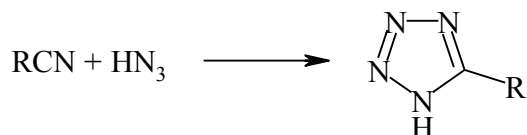


Симметричные триазины получают взаимодействием симметричных диацетилгидразинов с аммиаком или первичными аминами аналогично реакции **Пааля-Кнорра**.



Следует отметить, что триазольный цикл устойчив к окислению и С-алкилтриазолы могут быть окислены в соответствующие триазолкарбоновые кислоты.

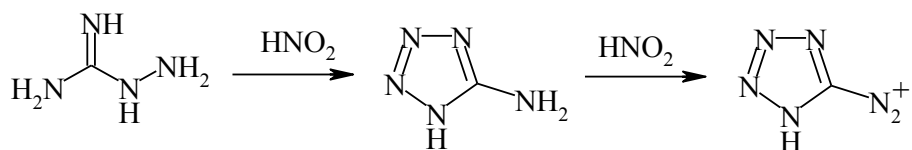
Общий способ получения тетразолов заключается во взаимодействии нитрилов с неорганическими азидами. При взаимодействии синильной кислоты являющейся, по существу, нитрилом муравьиной кислоты, с азотистой водородной кислотой образуется незамещенный тетразол.



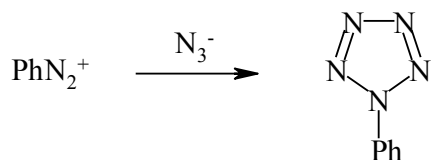
Тетразолы являются NH-кислотами, близкими по силе к алифатическим карбоновым кислотам. Протон не фиксирован у какого-либо одного атома азота, а легко перемещается между ними посредством образования межмолекулярных водородных связей.

При диазотировании аминогуанидина образуется аминотетразол, который, в свою очередь, способен диазотироваться с образованием тетразолдiazониевых солей – соединений, взрывчатых даже в водных растворах. Эти соли

способны вступать в реакции азосочетания подобно обычным диазониевым солям.



В заключение отметим, что при взаимодействии солей фенилдиазония с азидом натрия при низкой температуре образуется фенилпентазол, который можно отнести к гетероциклическим соединениям, хотя в составе его "гетероцикла" все атомы одинаковы – атомы азота. Фенилпентазол – неустойчивое соединение и при $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ разлагается с образованием фенилазида и выделением азота.



1.12 Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом

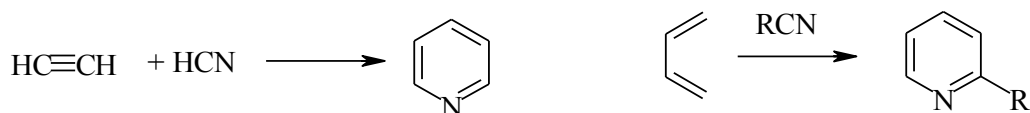
Из всех ароматических гетероциклических соединений пиридин ближе всего к бензолу. π -Система пиридина включает 6 электронов, она плоская, длины связей в значительной мере выровнены. Орбиталь, на которой находится неподеленная пара электронов атома азота, лежит в плоскости, перпендикулярной π -системе, и не участвует в сопряжении, вследствие чего пиридин является достаточно сильным основанием ($pK_a = 5.2$). Нумерация атомов в пиридиновом кольце начинается от атома азота, положения 2 и 6 называются α -положениями, 3 и 5 – β -положениями, 4 – γ -положением.

В небольших количествах пиридин и его гомологи содержатся в каменноугольной смоле, откуда их выделяют вначале перегонкой, затем экстракцией из дистиллята кислотой, подщелачиванием экстракта, и последующей дистилляцией. Именно так обычно получают пиридин и его гомологи в промышленности, поскольку до настоящего времени нет простых и технологичных методов синтеза этих соединений.

Пиридин смешивается с водой в любых соотношениях, очень устойчив к действию кислот и окислителей.

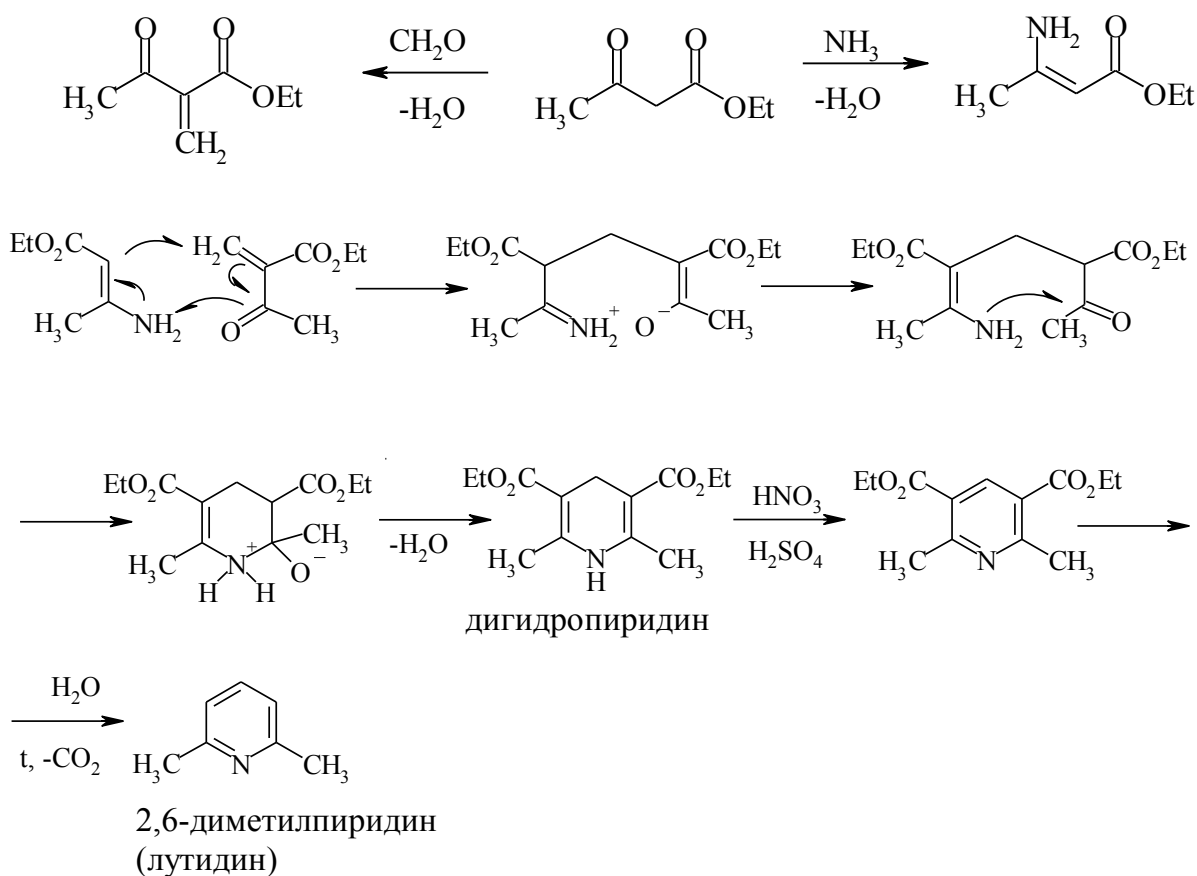
1.13 Методы синтеза соединений ряда пиридина.

Впервые пиридин синтезировал Рамзай по методу Бертло, пропуская смесь ацетилен и синильной кислоты через раскаленную трубку. Следует отметить, что этот метод синтеза дает очень маленький выход пиридина и не имеет препаративного значения.



Производные пиридина могут быть получены по реакции Дильса-Альдера взаимодействием бутадиена с нитрилами при высокой (400 °C) температуре.

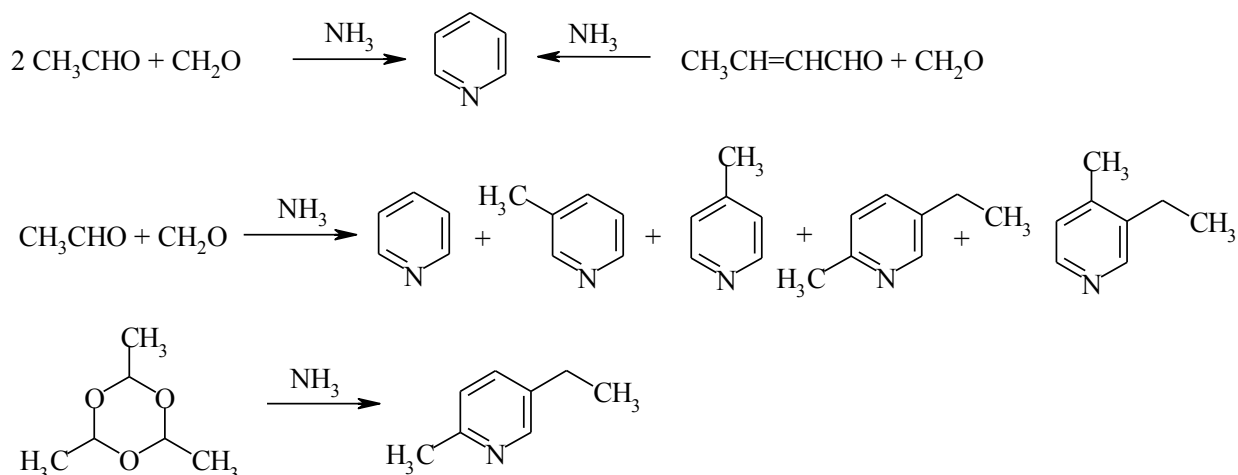
Практически единственным препаративным методом синтеза производных пиридина является синтез **Ганча**, который заключается во взаимодействии β-кетоэфиров с альдегидами и аммиаком и последующем окислении образующихся гидрированных производных пиридина.



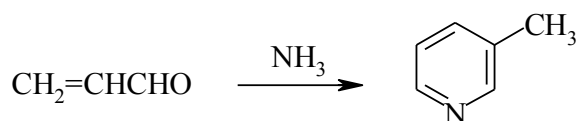
Вначале, при взаимодействии ацетоуксусного эфира с аммиаком образуется енамин, а с формальдегидом – продукт кротоновой конденсации – α,β-непредельный кетон. Далее происходит присоединение по **Михаэлю** енамина к активированной кратной связи непредельного кетона. Цикл замыкается в результате нуклеофильной атаки атома азота по образующейся карбонильной группе. Следующая стадия – отщепление молекулы воды – приводит к образованию производного дигидропиридина, которое окисляют нитрующей смесью. Гидролиз сложноэфирных групп и декарбоксилирование, протекающее при нагревании с CaO, завершает образование 2,6-диметилпиридина.

Существует группа промышленных методов синтеза пиридина и его простейших гомологов, основанная на взаимодействии с аммиаком формаль-

дегида и ацетальдегида, или продукта его альдольной конденсации – кротонового альдегида. Некоторые примеры этих синтезов приведены ниже. Следует отметить, что во всех случаях образуются смеси пиридина и его гомологов, однако тщательным подбором условий удастся добиться преимущественного образования одного из соединений.

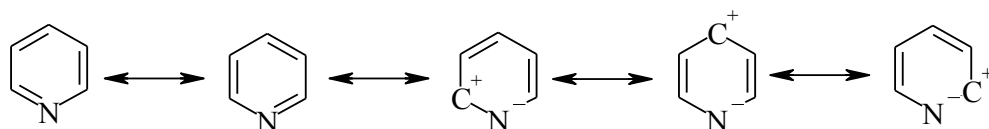


3-Метилпиридин (β-пиколин) образуется при взаимодействии акролеина с аммиаком.



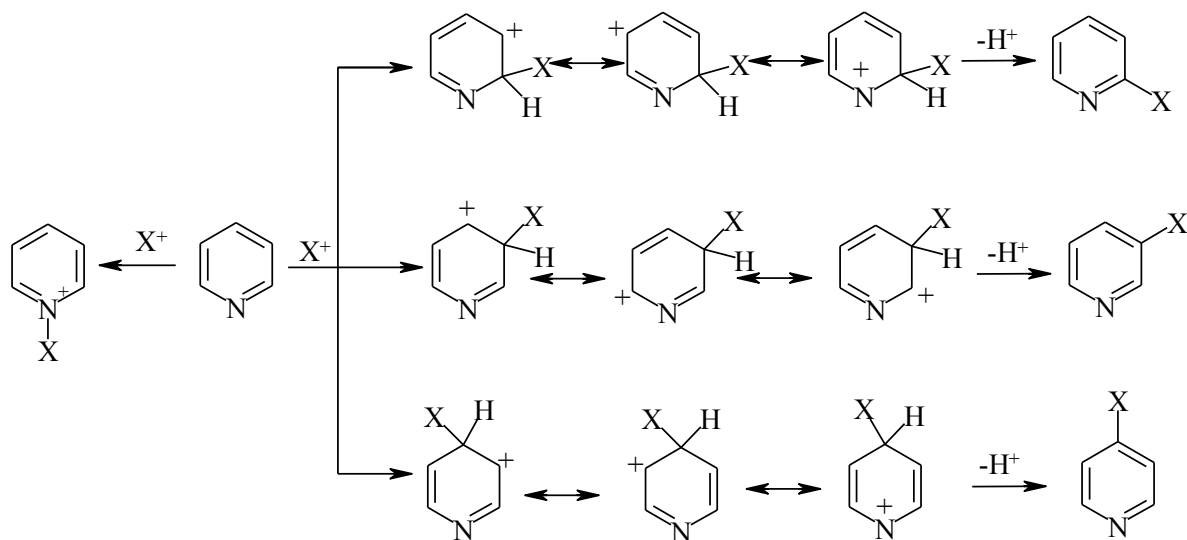
1.14 Свойства пиридина и его производных

Принципиальным отличием пиридина от бензола является то, что в силу большей электроотрицательности азота по сравнению с углеродом в случае пиридина в наборе предельных структур, описывающих распределение π-электронной плотности, значителен вклад структур с разделенными отрицательным и положительным зарядами:



Из их рассмотрения видно, что отрицательный заряд локализован на атоме азота, а положительный распределен в основном между атомами углерода в положениях 2,4 и 6 (α- и γ-положениях). В связи с этим пиридин относят к электронодефицитным ароматическим гетероциклам, в отличие от рассмотренных выше фурана, пиррола и тиофена. Это означает, что ядро пиридина как ароматическая система дезактивировано по отношению к электрофиль-

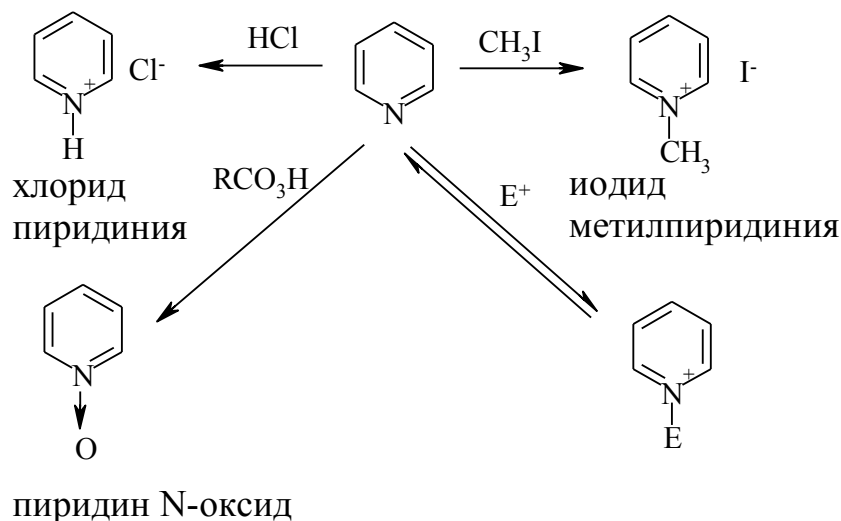
ной и, наоборот, активировано по отношению к нуклеофильной атаке по сравнению с бензолом. Однако наличие у атома азота неподеленной пары электронов и избыточной р-электронной плотности делает его весьма активным центром атаки электрофилом, тем более, что формирование при этом σ -связи не затрагивает ароматическую систему. Таким образом, пиридин является активным N-нуклеофилом, и это его свойство всегда реализуется первоначально при электрофильной атаке (см. схему).



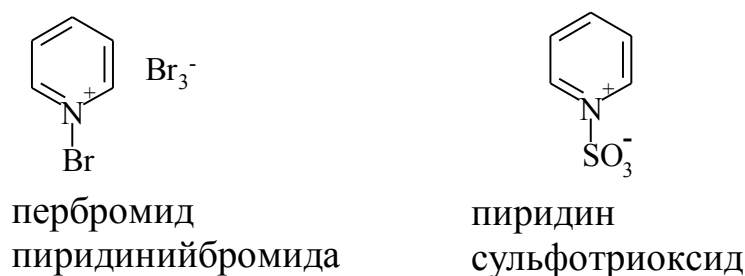
Другие возможные направления реакции, связанные с проявлением пиридином С-нуклеофильности – электрофильная атака по атомам углерода, – крайне затруднены и для их реализации требуются весьма жесткие условия. Помимо указанного выше электронодефицитного характера π -электронной системы, в рамках общего подхода к качественному объяснению закономерностей электрофильного замещения в ароматическом ядре это следует связать с тем, что присутствие в составе цикла азота, более электроотрицательного, чем атом углерода, дестабилизирует промежуточно образующийся катионный σ -комплекс. Таким образом, пиридин сочетает свойства весьма активного n-нуклеофила и существенно дезактивированного π -нуклеофила. Как будет видно из приведенных ниже примеров, продукт, легко образующийся в результате электрофильной атаки по атому азота, часто неустойчив и его образование является хотя и кинетически предпочтительным, но обратимым процессом. В отличие от этого, электрофильная атака по атомам углерода протекает намного труднее, но приводит к образованию более устойчивых продуктов замещения, термодинамически предпочтительных. Вследствие этого многие реакции производных пиридина удается проводить в условиях кинетического, то есть по гетероатому, или термодинамического, то есть по атомам углерода кольца, контроля, что роднит их с аналогичными реакциями оксиаренов и ароматических аминов.

Как уже отмечалось ранее, пиридин является основанием и протонируется с образованием устойчивых пиридиновых солей. Аналогично происходит N-алкилирование пиридина галоидными алкилами, приводящее к алкил-

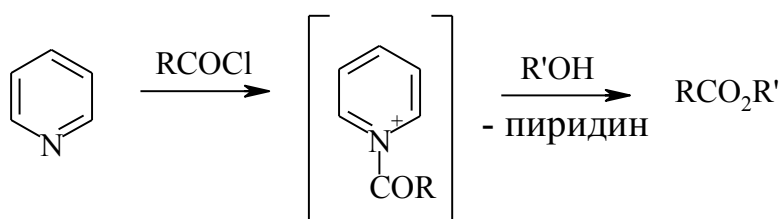
пиридиновые соли. К подобным реакциям с электрофилами по неподеленной паре электронов атома азота можно отнести и окисление надкислотами с образованием пиридин N-оксида.



Подобным образом осуществляется взаимодействие пиридина с бромом с образованием N-бромпиридиниевой соли – пербромид пиридинийбромид, и с олеумом при охлаждении с образованием пиридинсульфотриоксида. Хотя эти соединения вполне устойчивы, они являются, соответственно, бромлирующим и сульфлирующим реагентами, удобными для использования в тех случаях, когда реакцию необходимо проводить в среде, близкой к нейтральной. На этом основано применение этих соединений для электрофильного сульфирования и бромирования π -избыточных гетероциклов.

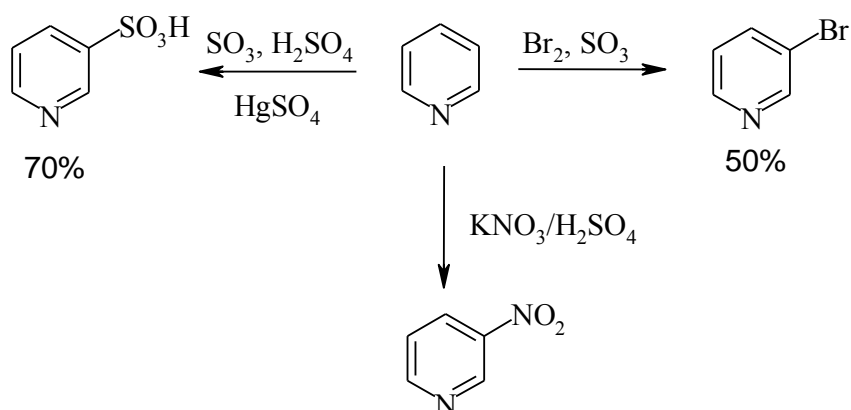


Реакции хлорангидридов карбоновых кислот с пиридином происходит аналогичным образом. Однако образующаяся N-ацилпиридиниевая соль является настолько активным электрофильным, в данном случае ацилирующим реагентом, что не может быть выделена в свободном состоянии.

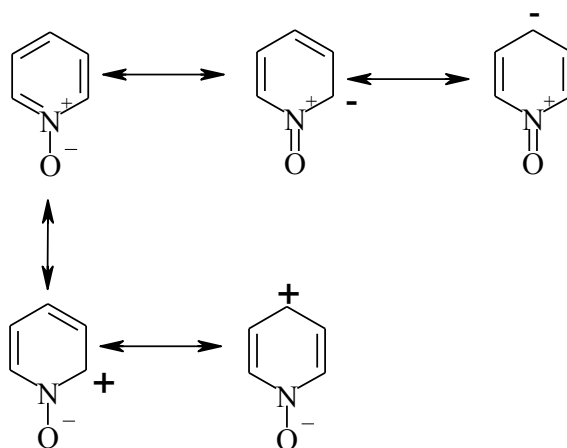


На этой ее особенности основывается использование пиридина в качестве катализатора в реакциях ацилирования, например спиртов, хлорангидридами карбоновых кислот. Ацилпиридиновая соль очень легко ацилирует спирты с образованием сложного эфира и отщеплением молекулы хлоргидрата пиридина.

Для осуществления электрофильного замещения по кольцевому атому углерода требуются, как уже отмечалось ранее, существенно более жесткие условия. При этом электрофильная атака происходит преимущественно в β -положение. Из описания σ -комплексов, отвечающим различным направлениям реакции, видно, что для замещения в β -положение ситуация несколько более благоприятна, чем для замещения в α - и γ -положения, так как отсутствует резонансная структура с локализацией положительного заряда на атоме азота. Иначе говоря, пиридиновое кольцо в целом дезактивировано по отношению к электрофильной атаке, однако к β -положениям это относится в меньшей степени, чем к α - и γ -положениям. Это позволяет считать, что по реакционной способности, проявляемой в реакциях электрофильного замещения, пиридин сходен с нитробензолом и другими производными бензола, содержащими электроноакцепторные заместители. Поскольку реакции электрофильного замещения обычно проводят в сильноокислой среде, первоначально происходит протонирование пиридина с образованием еще менее реакционноспособного пиридиниевого катиона, что сильно затрудняет протекание реакции. Пиридиновый катион менее активен в реакциях электрофильного замещения, чем бензол примерно в $10^{12} - 10^{18}$ раз. Нитрование пиридина происходит при действии нитрата калия и серной кислоты при 370°C , приводя к β -нитропиридину с выходом $< 5\%$. Сульфирование пиридина проводят олеумом в присутствии сульфата ртути при 220°C , бромирование можно осуществить действием раствора брома в олеуме при 300°C . Ввести второй заместитель в кольцо таким способом не удастся. Пиридин не вступает в реакции Фриделя-Крафтса.

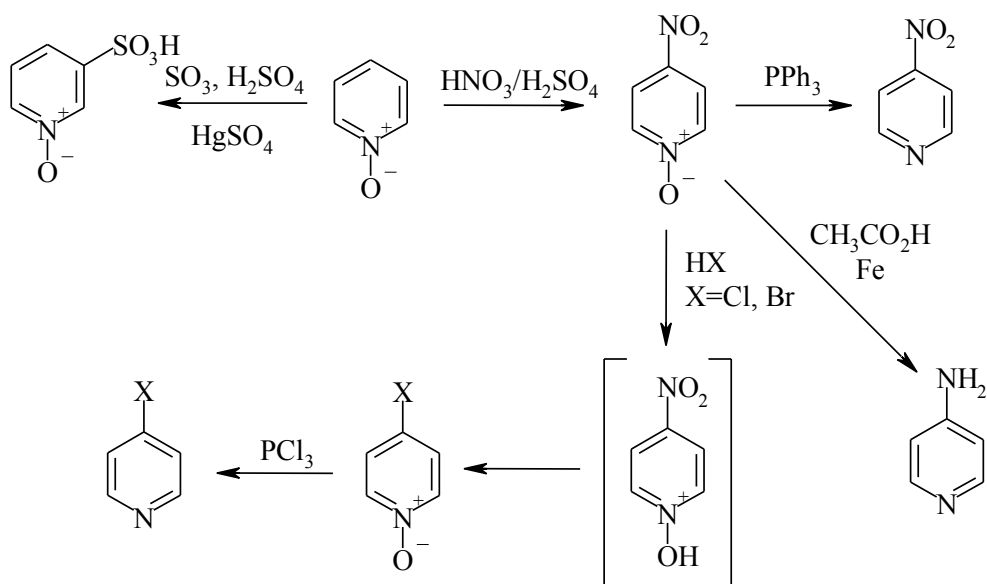


В химии пиридина вообще, и в той части, которая касается его функционализации с помощью реакций электрофильного замещения, большое значение имеет возможность его превращения в N-окись. Рассмотрим электронное строение этого соединения.

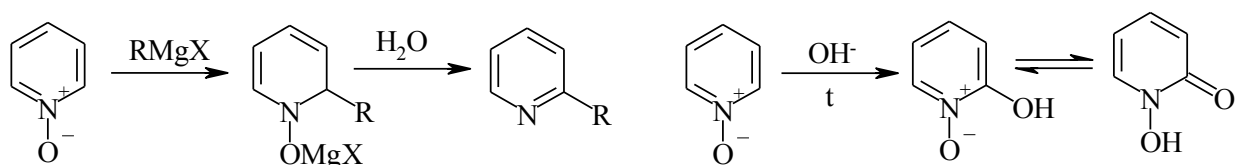


Анализ этих резонансных структур приводит к удивительному выводу, что N-оксидная группа может выступать по отношению к π -электронной системе кольца и как донор (верхний ряд структур), и как акцептор электронов, то есть она может способствовать протеканию как реакций электрофильного замещения по α - и γ -положениям, так и присоединению нуклеофила по тем же положениям! Что же наблюдается на самом деле? Реально проявляемое этой группой электронное влияние зависит от природы реагента. Нитрование N-окиси пиридина протекает значительно легче, чем для самого пиридина, – при действии смеси дымящей азотной кислоты и серной кислоты при 90 °С, приводя к γ -нитропроизводному с выходом 90%, что находится в соответствии с активирующим влиянием N-оксидной группы. В отличие от этого реакция сульфирования происходит в условиях, близких к условиям сульфирования самого пиридина, приводя к β -сульфоокислоте. Такое направление реакции сульфирования объясняют координацией SO_3 по атому кислорода N-оксидной группы, превращающей эту группу в акцептор и, следовательно, *мета*-ориентант.

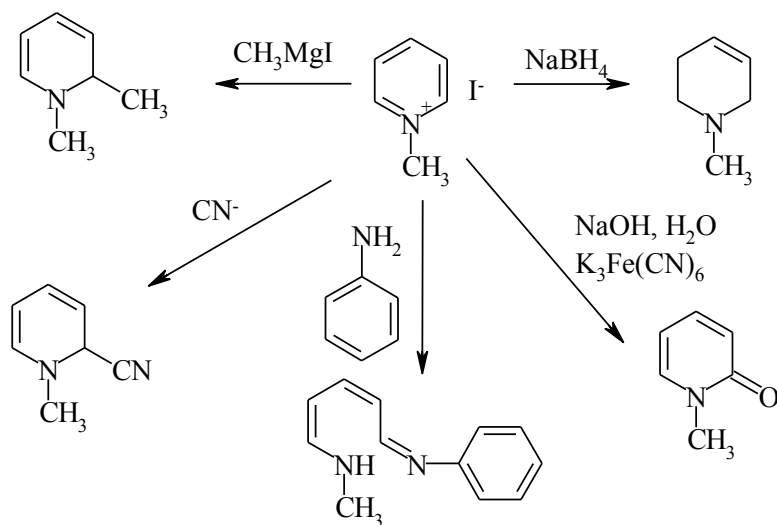
Превращение пиридина в его N-окись, проведение с ней реакций электрофильного замещения и последующее восстановительное удаление N-оксидного атома кислорода является общим подходом к синтезу широкого круга функционально замещенных производных пиридина, которые не могут быть получены непосредственно из пиридина. Так, восстановление N-окиси γ -нитропиридина трифенилфосфином приводит к удалению N-оксидного атома кислорода, что позволяет получать 4-нитропиридин с хорошим выходом. При восстановлении N-окиси γ -нитропиридина железом в уксусной кислоте происходит одновременное восстановление нитрогруппы и N-оксидной группы, приводящее к 4-аминопиридину. Как отмечалось ранее, N-оксидная группа облегчает и протекание реакций нуклеофильного замещения. Так при взаимодействии N-окиси γ -нитропиридина с хлористым водородом или бромистым водородом образуется N-окись γ -галогидзамещенного пиридина, последующая реакция с PCl_3 приводит к отщеплению N-оксидной группы.



При взаимодействии N-окиси пиридина с металлоорганическими соединениями происходит присоединение преимущественно в положение 2, то есть в этой реакции N-оксидная группа действительно активирует указанное положение по отношению к нуклеофильной атаке. После обработки реакционной смеси водой образуются 2-замещенные производные пиридина с высоким выходом.



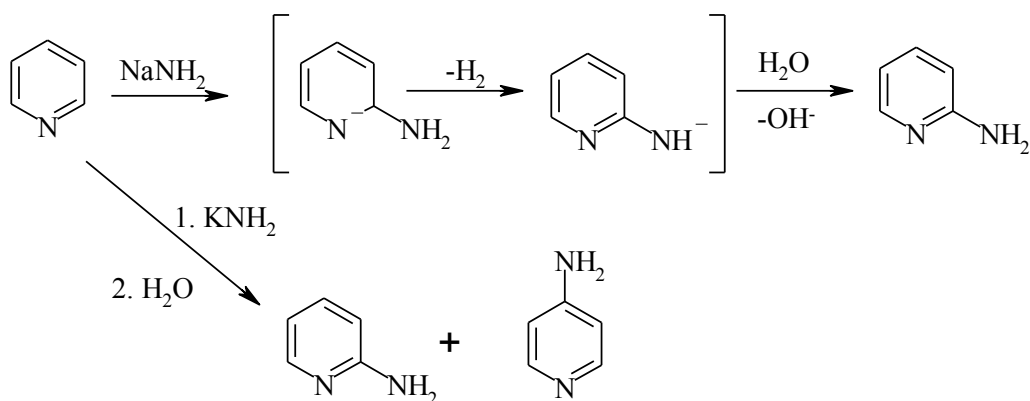
При взаимодействии пиридин N-оксида со щелочами в присутствии кислорода воздуха (окислитель) происходит образование



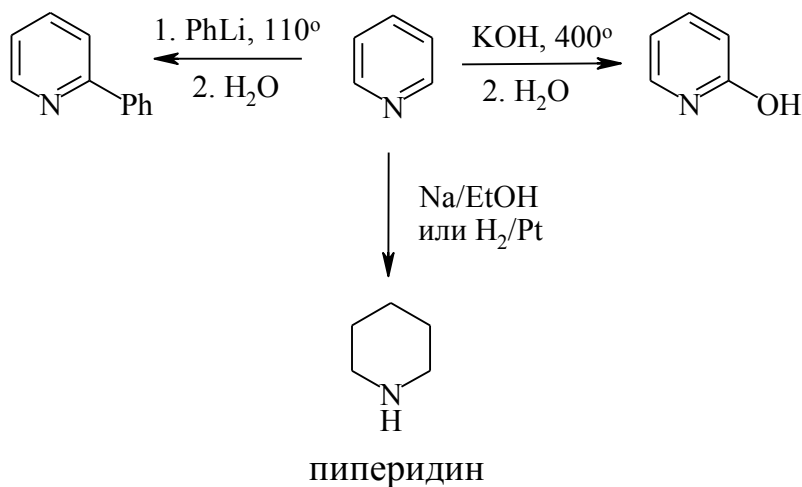
α -гидроксипиридинооксида. Интересно отметить, что это соединение существует в таутомерном равновесии с N-гидроксипиридоном. Еще более легко взаимодействуют с нуклеофильными реагентами алкилпиридиновые соли.

Взаимодействие пиридиновых солей с нуклеофильными реагентами может приводить и к размыканию кольца. Так реакция йодида метилпиридина с анилином приводит к ациклической сопряженной гетеротриеновой системе. Эта реакция имеет препаративное значение.

Сам пиридин также способен вступать в реакции нуклеофильного присоединения но, естественно, в более жестких условиях. Из этих превращений наибольшее препаративное значение имеет реакция **Чичибабина** – взаимодействие с амидом натрия при 130 °С. Эта реакция происходит по механизму присоединения-отщепления и продуктом ее является α -аминопиридин. При взаимодействии пиридина с амидом калия наряду с α -аминопиридином образуется также γ -аминопиридин.



При нагревании до 400 °С пиридин реагирует с КОН с образованием α -гидроксипиридина, реакция с фениллитием происходит при 110 °С в течение 8 часов и после обработки водой приводит к α -фенилпиридину.

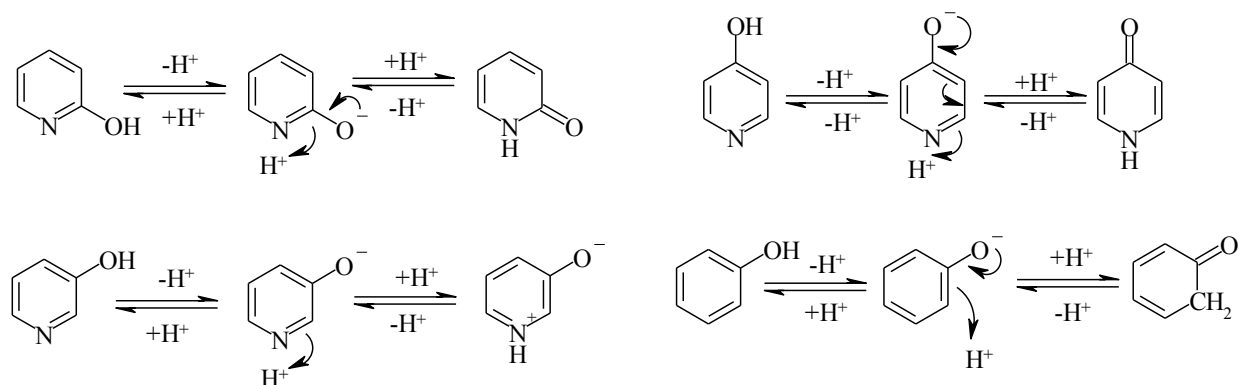


Восстановление пиридина и его производных происходит либо при действии металлического натрия в спирте, либо в условиях каталитического

гидрирования. При этом образуются гексагидропроизводные пиридина, а в случае самого пиридина – пиперидин.

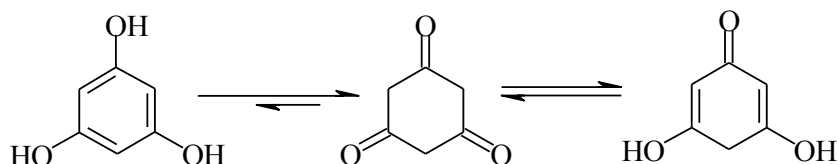
β -Аминопиридин при диазотировании образует достаточно устойчивые диазониевые соли, которые могут вступать в обычные, для этого класса соединений превращения как с выделением, так и без выделения азота. В отличие этого, α - и γ -аминопиридины образуют соли диазония с трудом, и сами эти соли весьма нестабильны. Причины этого достаточно сложны, и в результате нитрозирования α - и γ -аминопиридинов с приемлемым выходом удастся получить только соответствующие гидроксипроизводные.

Интересно провести параллель между способностью к существованию в таутомерной оксоформе гидроксипиридинов и гидроксиаренов. Формально процесс установления такого равновесия в производных пиридина и бензола должен протекать по одному и тому же механизму и заключается в переносе протона от гидроксигруппы к ароматическому или гетероароматическому кольцу. Этот процесс не является синхронным а протекает в две стадии, первая из них – депротонирование, происходит с участием растворителя или еще одной молекулы арена и протекает, естественно, тем легче, чем более сильной кислотой является гидроксильная группа. Учитывая электронодефицитный характер пиридинового ядра можно утверждать, что кислотность гидроксипиридинов заметно выше кислотности гидроксиаренов и, следовательно, активационный барьер в случае производных пиридина будет ниже. Вторая стадия – протонирование. Поскольку неподеленная пара электронов атома азота в пиридиновом кольце доступна для электрофильной атаки, в частности для протонирования, а на самом атоме азота существует частичный отрицательный заряд, можно полагать, что и эта стадия должна осуществляться более легко в случае производных пиридина. Рассмотрим, к чему должны приводить эти превращения в зависимости от позиции гидроксигруппы в пиридиновом кольце.



Как видно из представленной схемы, в случае α - и γ -гидроксипиридинов последовательность стадий протонирования-депротонирования приводит к кетоформе, при β -расположении гидроксигруппы такое превращение невозможно – результатом его является образование цвиттер-иона. Действительно, β -гидроксипиридин существует именно в этой форме, что видно из его аномально высокой температуры плавления и

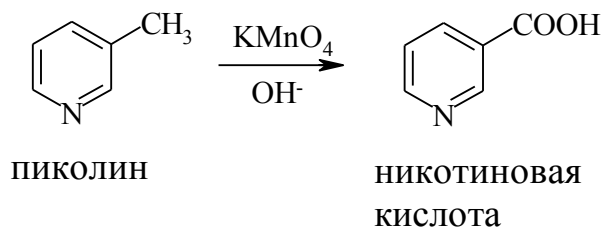
низкой растворимости в органических растворителях. Разумеется, как в случае гидроксиаренов, так и в случае гидроксипиридинов рассматриваемое превращение приводит к потере молекулой ароматичности, но по причинам, указанным выше, это таутомерное равновесие в значительно большей мере характерно для производных пиридина. Следует отметить, что при введении в ароматическое кольцо дополнительных донорных групп, облегчающих протонирование, кето-енольное таутомерное равновесие реализуется и для гидроксиаренов. Так, флероглюцин – 1,3,5-тригидроксibenзол – существует преимущественно в кетоформе.



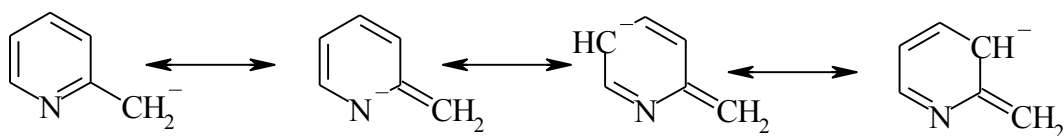
Все вышесказанное относится, хотя и в меньшей степени, и к соответствующим аминопроизводным.

1.15 Реакции по боковой цепи гомологов пиридина.

Как уже было отмечено, пиридиновое кольцо отличается устойчивостью к окислению. Поэтому гомологи пиридина – алкилпиридины – могут быть гладко окислены в соответствующие пиридинкарбоновые кислоты. Например, β-пиколин окисляется в никотиновую кислоту перманганатом калия в щелочной среде.

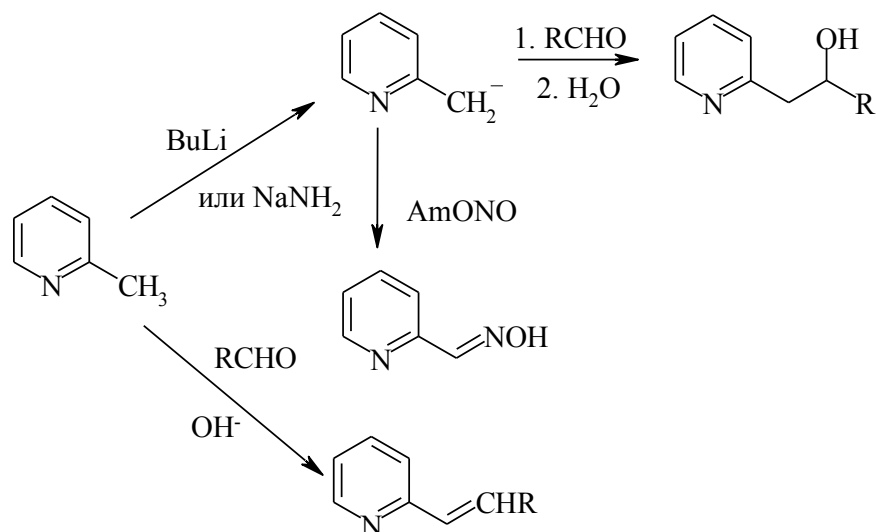


Связи С-Н у α-углеродного атома боковой цепи алкилпиридинов обладают довольно высокой кислотностью, что связано главным образом с резонансной стабилизацией образующегося аниона.

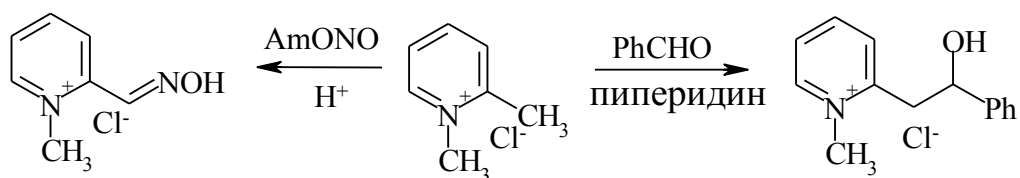


При взаимодействии α-пиколина с бутиллитием генерируется анион, способный вступать в реакции, характерные для металлоорганических соединений, например с альдегидами. Тот же анион, генерируемый действием амида натрия, нитрозируется с образованием оксима α-

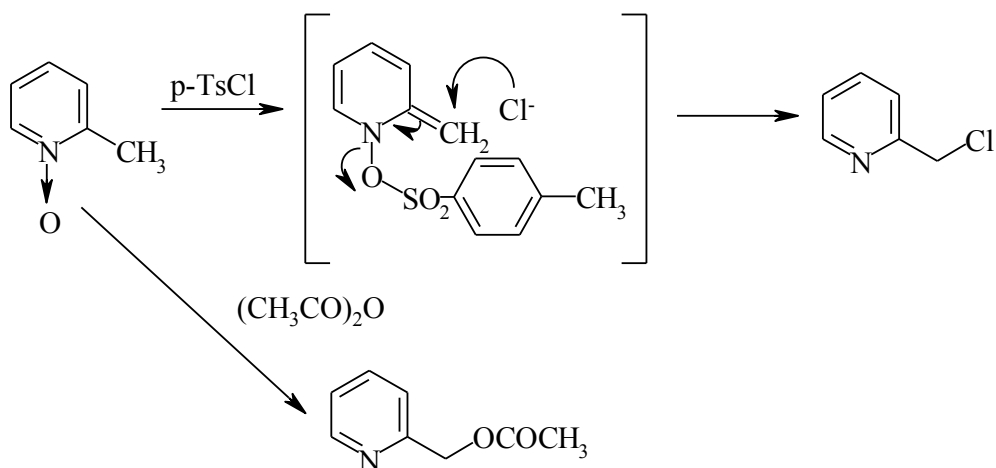
формилпиридина. Взаимодействие α -пиколина с альдегидами в щелочной среде приводит к продукту конденсации кротонового типа.



Еще более сильными СН-кислотами являются пиколиновые соли и пиколин N-оксиды. Поэтому реакции, подобные приведенным выше, протекают с этими соединениями в еще более мягких условиях и с высоким выходом. Конденсация пиколиниевой соли с бензальдегидом происходит в присутствии такого слабого основания как пиперидин и приводит к продукту конденсации альдольного типа. Нитрозирование метилпиколинийхлорида амилнитритом протекает не в щелочной, а в кислой среде. В этих условиях происходит генерирование нитрозоний-катиона, который реагирует с субстратом без катализатора. (Считают, что в качестве субстрата в этой реакции выступает не сама пиколиниевая соль, а ее депротонированная форма).



Достаточно необычным образом реагируют с некоторыми электрофильны-



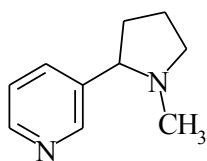
ми реагентами N-окиси алкилпиридинов. Так, при взаимодействии N-окиси α -пиколина с *n*-толуолсульфохлоридом образуется α -хлорметилпиридин. Аналогичным образом происходит взаимодействие с уксусным ангидридом, в результате которого образуется α -ацетокси-метилпиридин.

Таким образом, использование N-оксидной группы позволяет проводить модификацию α -метильной группы, причем в процессе реакции N-оксидный атом кислорода удаляется.

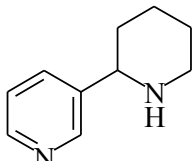
1.16 Биологически активные производные пиридина.

Уже упоминавшаяся ранее никотиновая кислота получила свое название благодаря тому, что она образуется при окислении *никотина* – алкалоида табака. Там же содержится и изомер никотина – *анабазин*, соединение близкое к нему по биологической активности и также являющееся алкалоидом. Анабазин отличается высокой токсичностью, ранее употреблялся (в виде сульфата) в качестве инсектицида. Амид никотиновой кислоты (никотинамид) является витамином PP, недостаток в пище этого соединения вызывает у людей заболевание – пеллагру. Наиболее часто это заболевание встречается в местностях, где основным продуктом питания является шлифованный рис.

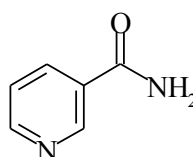
Гидразид никотиновой кислоты – *изониазид* или *тубазид* – один из представителей обширного класса веществ, обладающих противотуберкулезным действием и имеющих сходное строение. Сам по себе он не проявляет активности против туберкулезных бактерий, но препятствует их мутациям и, тем самым подавляет их приспособляемость к лекарственным средствам. Поэтому его используют совместно с другими химиотерапевтическими средствами, убивающими бактерии.



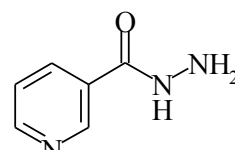
никотин



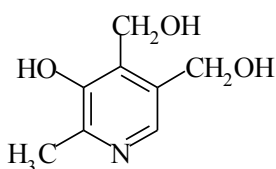
анабазин



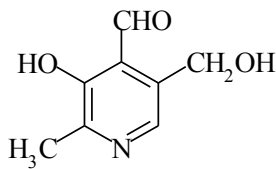
никотинамид
(витамин PP)



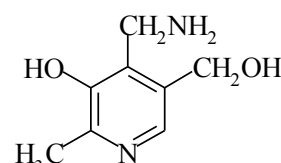
изониазид



пиридоксин



пиридоксаль



пиридоксамин

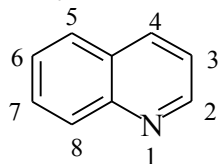
Витамины группы B₆, смесь которых ранее принимали за индивидуальное вещество, являются производными пиридина – пиридоксалем, пиридоксолом (пиридоксином) и пиридоксамином. Эти соединения участвуют в бел-

ковом обмене в качестве коферментов, в частности в реакциях переаминирования и декарбоксилирования аминокислот.

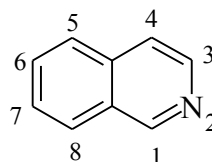
1.17 Методы получения хинолина и изохинолина

По номенклатуре, принятой для гетероциклических соединений, хинолин можно назвать бензо[*b*]пиридином, а изохинолин – бензо[*c*]пиридином. Эта номенклатура основана на том, что сторонам гетероциклического фрагмента присваиваются индексы – "a" – для связи гетероатом – α -атом углерода, "b" – для связи, соединяющей α и β атомы углерода, и так далее. При аннелировании другого цикла к исходному гетероциклу в квадратных скобках указывается обозначение стороны, по которой происходит аннелирование.

Так же, как и пиридин, хинолин и изохинолин содержатся в каменноугольной смоле, откуда они могут быть выделены благодаря тому, что, подобно пиридину, являются основаниями.



ХИНОЛИН

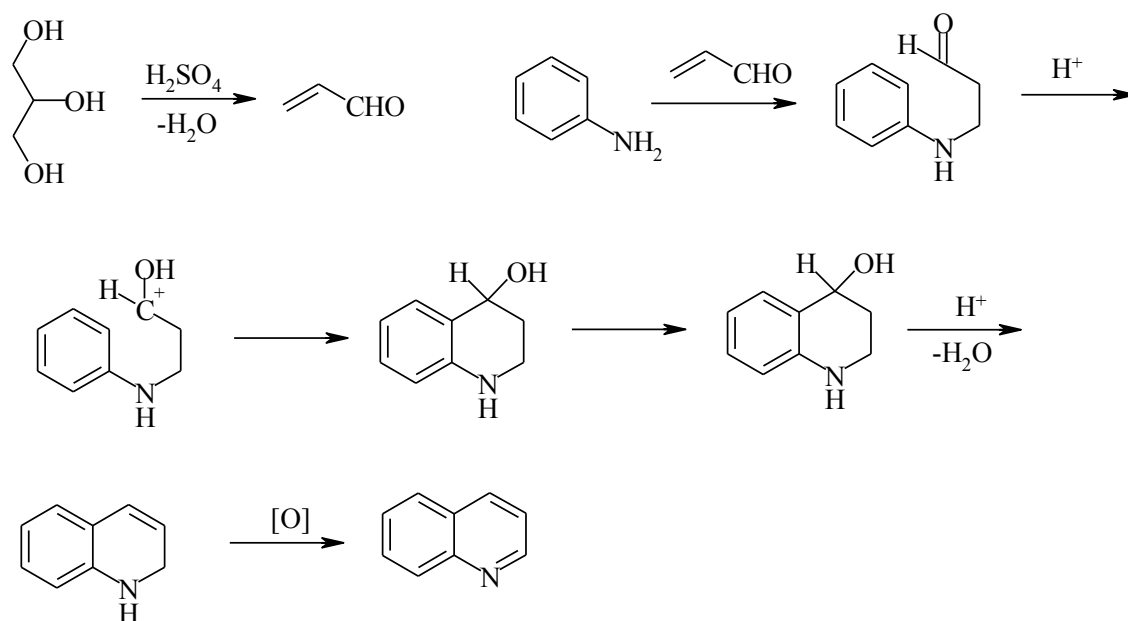


ИЗОХИНОЛИН

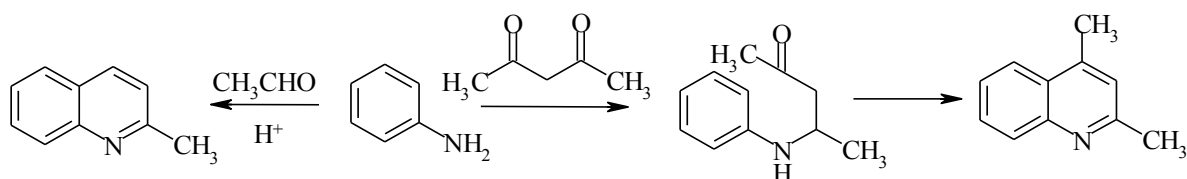
Основным методом получения хинолина является синтез **Скраупа**, заключающийся во взаимодействии анилина или замещенных анилинов с глицерином, в присутствии серной кислоты и окислителя, в качестве которого часто используют нитробензол, *мета*-нитробензолсульфо кислоту, а иногда и просто кислород воздуха.

На первой стадии глицерин под действием серной кислоты дегидратируется с образованием акролеина. Далее происходит присоединение анилина к акролеину по типу реакции Михаэля. Вследствие протонирования альдегидной группы в образующемся интермедиате происходит ее активация как электрофила, приводящая к замыканию гетероцикла в результате электрофильного замещения по *орто*-положению бензольного кольца. Последующая дегидратация приводит к дигидропроизводному хинолина, которое окисляется имеющимся в реакционной среде окислителем в хинолин. Используемый в качестве окислителя нитроарен восстанавливается в соответствующий анилин.

В реакцию Скраупа могут быть вовлечены и α,β -ненасыщенные кетоны. Модификацией метода Скраупа является синтез **Дебнера-Миллера**. В этом случае в реакцию с анилином вводят алифатические альдегиды в присутствии кислот. При этом на первой стадии происходит кротоновая конденсация альдегида с образованием α,β -ненасыщенного альдегида, который далее реагирует с анилином по приведенной схеме.

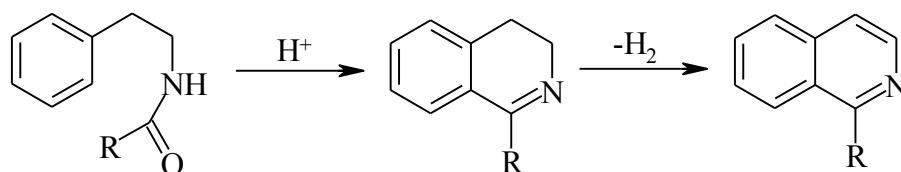


При таком варианте проведения реакции нет необходимости в использовании дополнительного окислителя, роль которого в этом случае выполняет исходный альдегид.



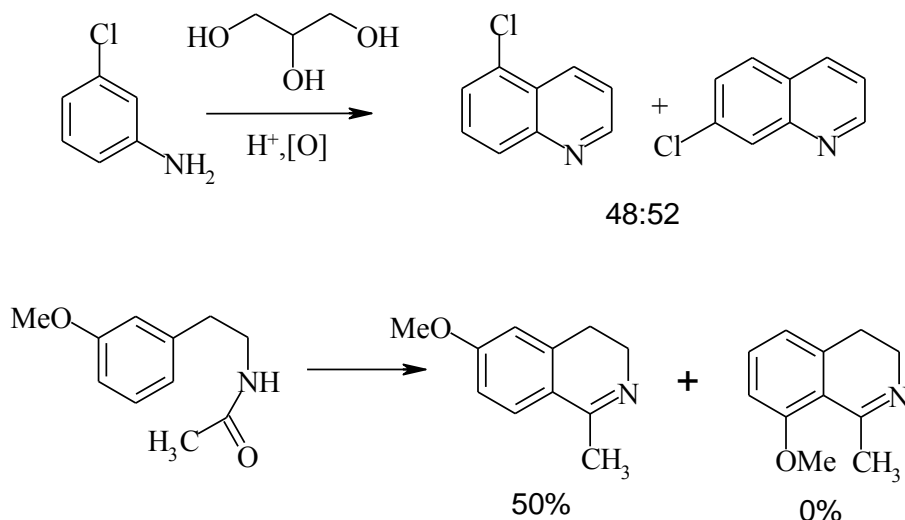
Удобным методом синтеза производных хинолина является взаимодействие ариламинов с β -дикетонами и последующая циклизация промежуточно образующихся енаминокетонов при действии серной кислоты.

Наиболее часто используемый метод синтеза изохинолинов носит название реакции **Бишлера-Напиральского**. Схема синтеза заключается в циклизации β -фенилэтиламидов под действием кислотного катализатора, в качестве которого используют фосфорный ангидрид с хлорокисью фосфора или полифосфорную кислоту. Обычно образующийся дигидроизохинолин превращают в изохинолин каталитическим дегидрированием – нагреванием в присутствии платинового катализатора.



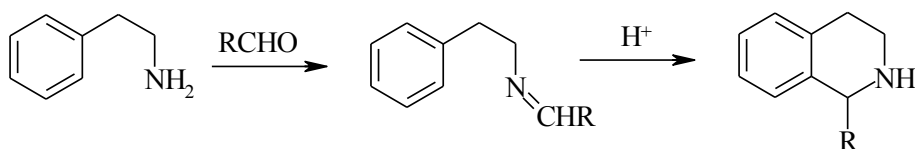
Циклизация по Бишлеру-Напиральскому, как и стадия циклизации в синтезе Скраупа, является ароматическим электрофильным замещением, в кото-

ром электрофилом является атом углерода протонированной карбонильной группы. Этим определяется характер влияния заместителя, находящегося в бензольном кольце, на скорость реакции, ее направление и выход целевого продукта. При взаимодействии *мета*-хлоранилина с глицерином в присутствии серной кислоты и *мета*-нитробензолсульфокислоты в качестве окислителя образуется примерно одинаковое количество 5-хлор- и 7-хлорхинолинов. В то же время, конденсация по Бишлеру-Напиральскому β -*мета*-метоксифенилацетамида приводит исключительно к 6-метоксипроизводному (выход 50%), 8-метоксипроизводное не образуется.



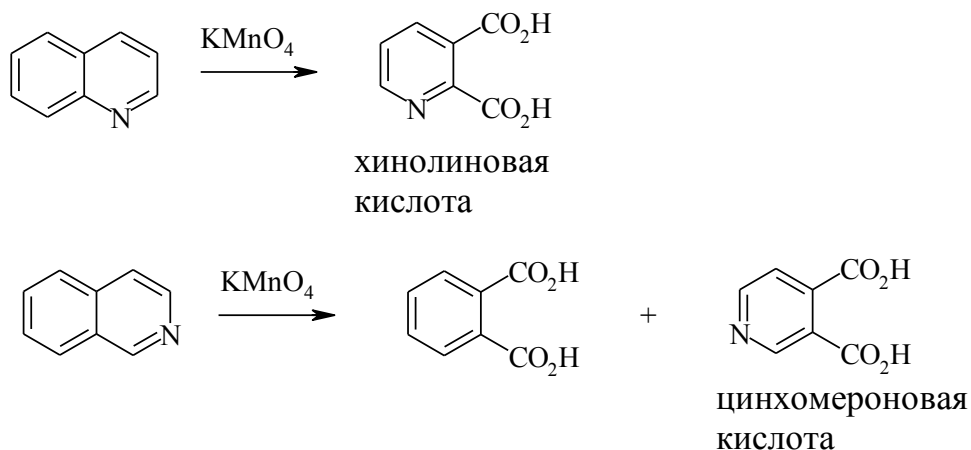
Протеканию циклизации по Бишлеру-Напиральскому не препятствует и введение в бензольное кольцо электроноакцепторной нитрогруппы, правда выход продукта циклизации при этом заметно снижается (< 10%). Следует отметить, что и не содержащий заместителя в бензольном кольце β -фенилацетамид циклизуется в соответствующее дигидропроизводное с выходом всего 23%. Низкий выход производных изохинолина компенсируется доступностью исходных соединений.

Большое значение в синтезе алкалоидов, являющихся производными изохинолина, имеет метод **Пикте-Шпенглера**, в котором в циклизацию вводят не ацетамидные производные, как в методе Бишлера-Напиральского, а имины, образующиеся при взаимодействии альдегидов с β -фенилэтиламинами. В том случае, когда в бензольном кольце присутствуют активирующие заместители, реакция циклизации происходит в очень мягких, иногда даже в физиологических условиях (pH среды, температура, концентрации реагентов), и приводит к гидрированным производным изохинолина с высоким выходом.

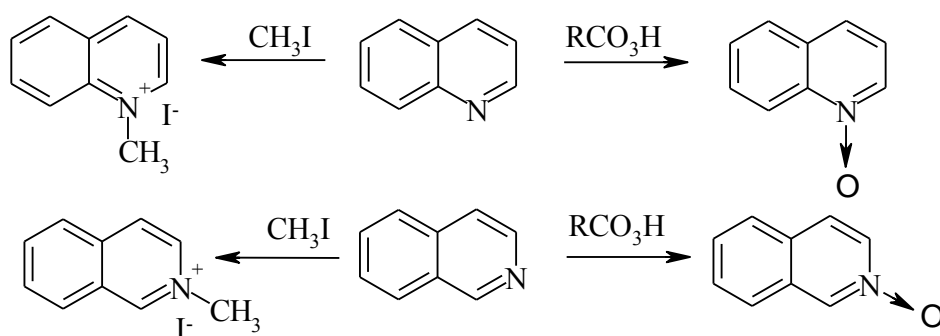


1.18 Свойства хинолина и изохинолина

Электроноакцепторное пиридиновое кольцо в составе молекулы хинолина отличается большей устойчивостью к действию окислителей, чем бензольное кольцо, вследствие чего при окислении этого соединения перманганатом калия образуется хинолиновая кислота. При окислении изохинолина образуются продукты деградации каждого из колец – фталевая и цинхомероновая кислоты – примерно в равных количествах. Результаты этих реакций в свое время послужили доказательством строения хинолина и изохинолина.

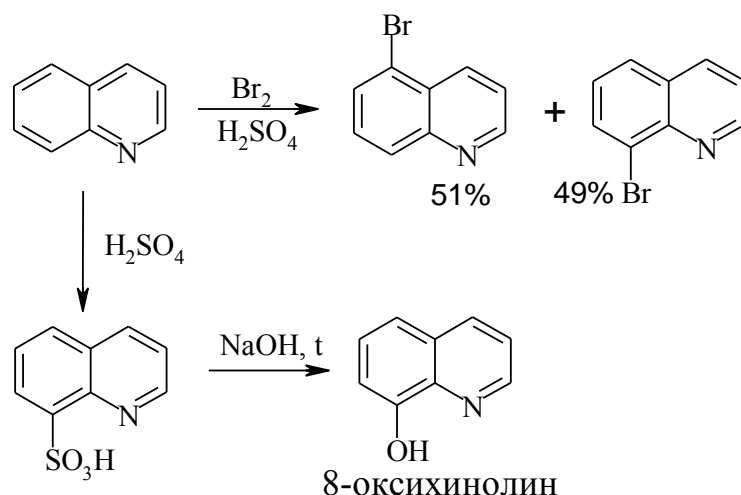


Хинолин и изохинолин являются ароматическими соединениями – гетероаналогами нафталина. Атом азота в этих соединениях подобен атому азота в молекуле пиридина, что обуславливает основность этих соединений, возможность их алкилирования с образованием алкилхинолиниевых и -изо-хинолиниевых солей, а также окисление надкислотами в соответствующие N-окиси.

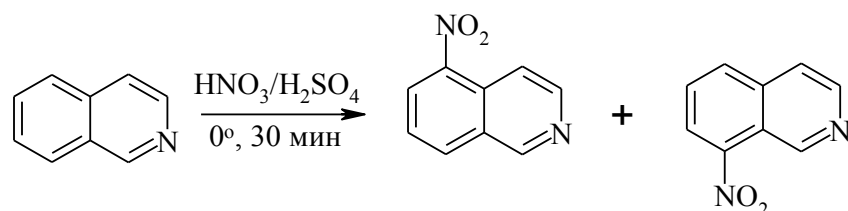


Хинолин и изохинолин являются, подобно пиридину, π -электронодефицитным гетероциклическим соединениям, причем очевидно, что в большей степени дезактивировано по отношению к электрофильному гетероциклическое ядро. Отметим, что вследствие большей протяженности π -системы снижение реакционной способности при переходе от нафталина к хинолину и изохинолину проявляется в меньшей степени, чем при переходе от бензола к пиридину. Реакционная способность, как и в случае пиридина,

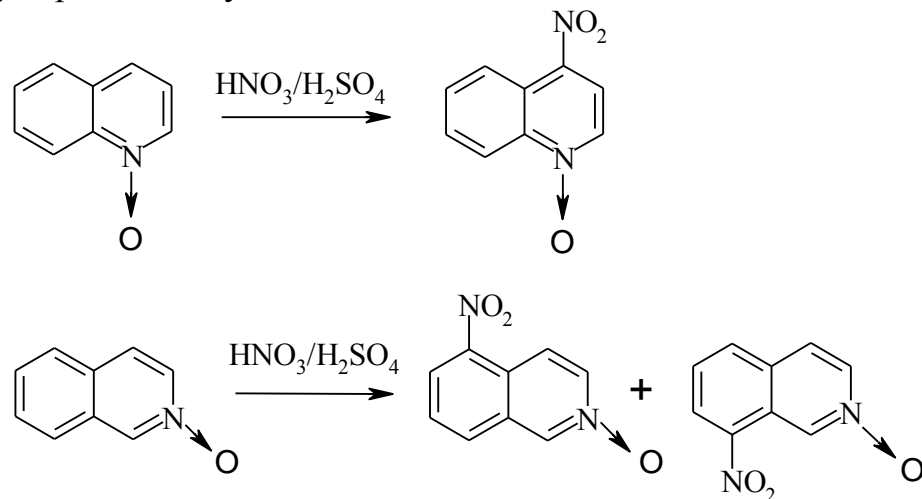
понижается при протонировании, которое происходит при проведении реакций электрофильного замещения в кислой среде. В образующихся в этих условиях хинолиниевом и изохинолиниевом катионах замещение идет по положениям 5 и 8, приводя в случае бромирования хинолина примерно к равным количествам 5-и 8-бромпроизводных. Сульфирование хинолина приводит к 8-хинолинсульфонокислоте, при щелочном плавлении которой образуется 8-оксихинолин – известный аналитический реагент, образующий хелатные комплексы с ионами многих металлов, например магния и алюминия.



При нитровании изохинолина образуется смесь 5-нитро- и 8-нитроизохинолинов в соотношении 9:1.

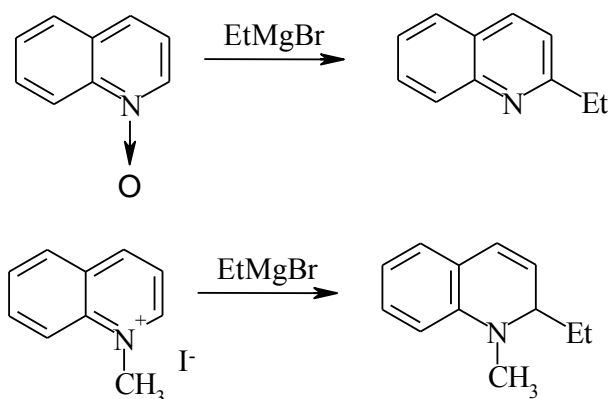


N-оксидная группа, как и в случае пиридин-N-оксида, существенно модифицирует реакционную способность хинолинового и изохинолинового

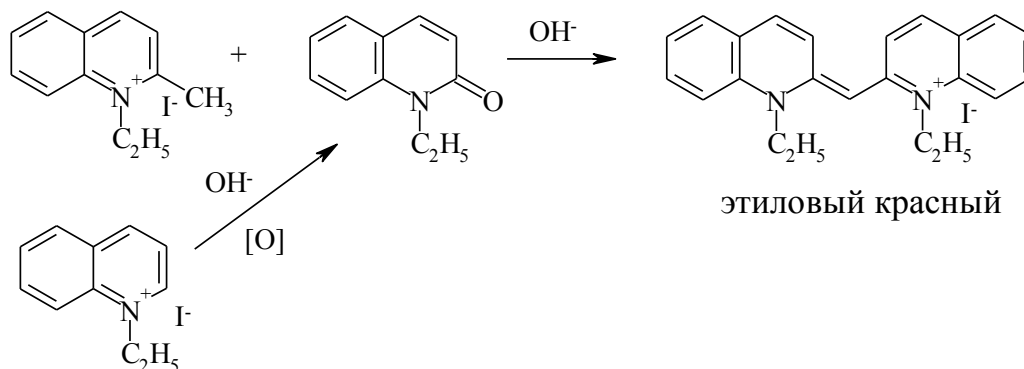


ядер, приводя к тому, что реакции электрофильного замещения протекают в более мягких условиях, причем в случае хинолина нитрование идет по положению 4, а в случае изохинолина в тех же условиях – по положениям 5 и 8 (соотношение продуктов 9:1). Это различие связано, по-видимому, с тем, что в случае изохинолин-N-оксида реагирует его протонированная форма, в отличие от хинолин-N-оксида.

Подобно пиридину, хинолин и изохинолин реагируют с нуклеофильными реагентами, в частности, вступают в реакцию Чичибабина с образованием 2-аминохинолина и 1-аминоизохинолина соответственно. Присоединение металлоорганических реагентов к хинолину происходит в очень жестких условиях. Как и в случае пиридина, превращение хинолина и изохинолина в N-оксиды значительно облегчает взаимодействие с нуклеофилами. Активны в реакциях нуклеофильного присоединения и алкилхинолинийевые и -изохинолинийевые соли.



Подобно α - и β -пиколинам, метилхинолины, содержащие метильную группу в *орто*- и *пара*-положениях по отношению к гетероатому, способны вступать в реакции конденсации в качестве СН-активной компоненты. Этим свойством обладает также 1-метилизохинолин и, в значительно меньшей степени, 3-метилизохинолин. Эти соединения в щелочной среде реагируют с ароматическими альдегидами с образованием продуктов конденсации кротонного типа. Еще в большей степени это характерно для хинолинийевых и изохинолинийевых солей, так же как и для соответствующих производных



пиридина. Практически важным примером такой реакции является взаимодействие 2-метил-1-этилхинолинийиодида с 1-этилхинолоном. При этом об-

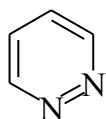
разуется продукт конденсации, который относится к группе *цианиновых* красителей и имеет название «этиловый красный». Исходный 1-этилхинолон получают окислением этилхинолиниевой соли кислородом воздуха непосредственно в реакционной смеси.

Цианиновые красители используются в качестве сенсibilизаторов фотопленок на основе галогенидов серебра по отношению к красной области спектра. Дело в том, что ионы серебра в разной степени чувствительны к различным областям спектра видимого света, под действием которого происходит их фотовосстановление в металлическое серебро. Вследствие этого, красный цвет получается на пленке более бледным, чем в действительности. Цианиновые красители сенсibilизируют ионы серебра к фотовосстановлению, иницируемому красной частью спектра, и таким образом выравнивают чувствительность пленки по отношению ко всему спектру света. Еще большее значение имеют цианиновые красители, в молекулах которых хинолиновые фрагменты соединены протяженной цепочкой метиленовых звеньев. Это красители, которые способны поглощать свет в инфракрасной области спектра, а затем испускать его в еще более длинноволновой области. Такие соединения используются в качестве рабочих веществ инфракрасных лазеров.

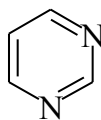
Хинолиновые фрагменты в молекуле цианинового красителя полностью одинаковы, что является следствием таутомерии.

1.19 Методы синтеза шестичленных азотистых гетероциклов с двумя гетероатомами (диазинов)

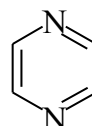
К шестичленным азотистым гетероциклам с двумя гетероатомами относятся пиридазин, пиримидин и пиразин.



пиридазин



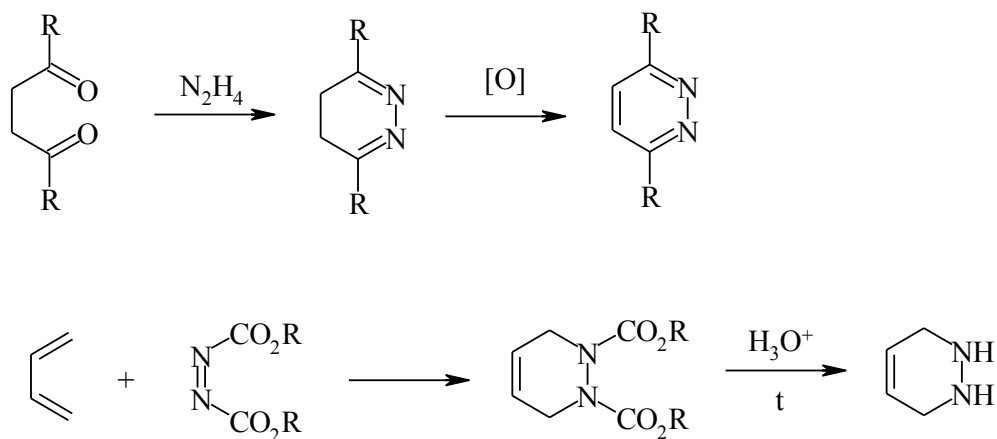
пиримидин



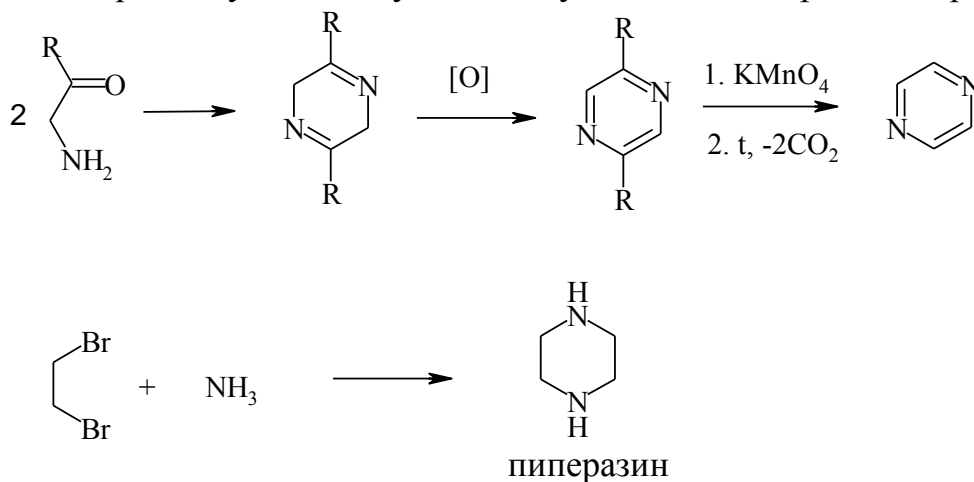
пиразин

Из этих трех гетероциклических систем наибольшее значение имеет пиримидин. Фрагменты пиримидина, а также пурина входят в состав жизненно важных нуклеиновых кислот.

Наиболее широко используемый метод синтеза производных пиридазина заключается во взаимодействии 1,4-дикетонс с гидразином. Ненасыщенные 1,4-дикетонс, также используемые для построения пиридазинового цикла, могут быть получены гидролитическим расщеплением фуранов. Кроме того, пиридазиновое кольцо формируется в результате реакции Дильса-Альдера между бутадиеном и эфирами азодикарбоновой кислоты.



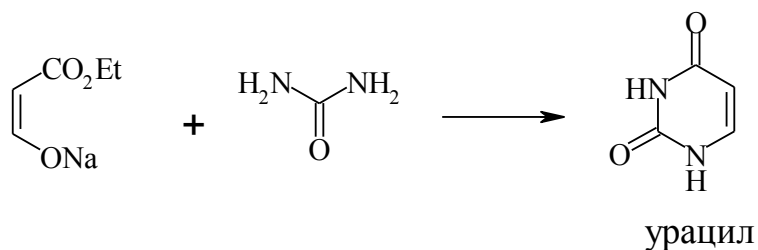
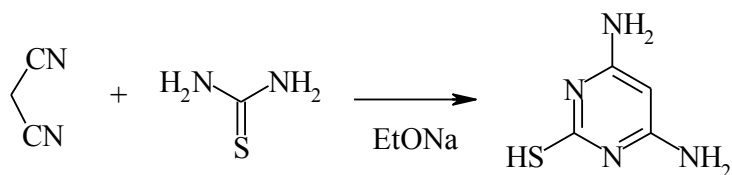
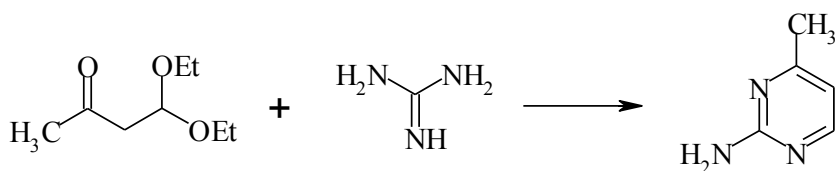
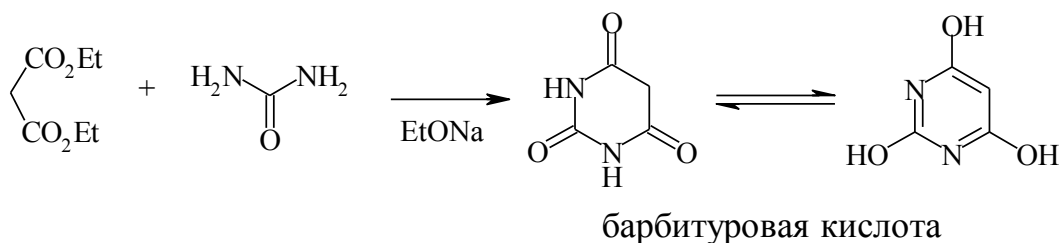
Производные пиразина образуются в результате самоконденсации β -аминокетон. Эта реакция идет настолько легко, что β -аминокетоны с незамещенной аминогруппой часто могут существовать только в виде солей, тогда как свободные основания немедленно вступают в реакцию конденсации. Образующиеся при этом производные дигидропиразина могут быть превращены в пиразины действием мягких окислителей, например солей двухвалентной ртути. Сам пиразин получают окислением 2,5-диметилпиразина в пиразиндикарбоновую кислоту и последующим ее декарбоксилированием.



Полностью гидрированное производное пиразина – пиперазин синтезируют взаимодействием дибромэтана с аммиаком. Отметим, что пиперазин образуется и при каталитическом гидрировании пиразина.

Существует три группы методов синтеза производных пиримидина. Первый из них основан на реакции конденсации соединений, в состав которых входит цепочка из трех атомов углерода и концевые атомы углерода способны реагировать с азотистым нуклеофилом, содержащими фрагмент N-C-N. В качестве первой компоненты используются β -дикарбонильные соединения – β -диальдегиды, β -кетальдегиды, β -кетозэфиры, малоновые эфиры и тому подобное. Азотистой компонентой реакции может быть мочевины, тиомочевина, амидины, гуанидин. К этому типу реакций относится взаимодей-

ствие малоновых эфиров с мочевиной, приводящее к производным барбитуровой кислоты. При взаимодействии замещенных малоновых эфиров с мочевиной также образуются производные барбитуровой кислоты – барбитураты, которые используются в качестве снотворных препаратов. Реакция α,α -диэтилмалонowego эфира с мочевиной приводит к соединению, которое известно как «барбитал» или «веронал», – первому снотворному из ряда барбитуратов, нашедшему практическое применение в терапии.

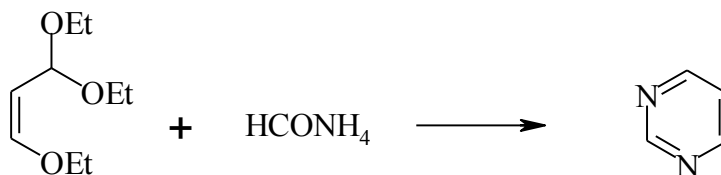


Другими примерами синтеза производных пиримидина по этой методологии является взаимодействие гуанидина с 4,4-диэтокси-2-бутанолом – ацеталем β -кетоальдегида. При этом образуется 2-амино-4-метилпиримидин с количественным выходом. Реакция малондинитрила с тиомочевиной приводит к диаминомеркаптопиримидину.

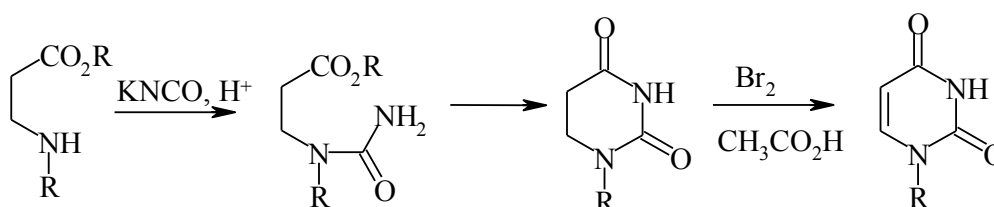
При взаимодействии натриевой соли формилуксусного эфира с мочевиной образуется *урацил*.

Вторая группа методов построения пиримидинового кольца основана на взаимодействии β -дикарбонильных соединений или их производных, содер-

жащих "скрытую" карбонильную функцию, с формамидом. При этом образуются производные пириимидина, не имеющие заместителя в положении 2.

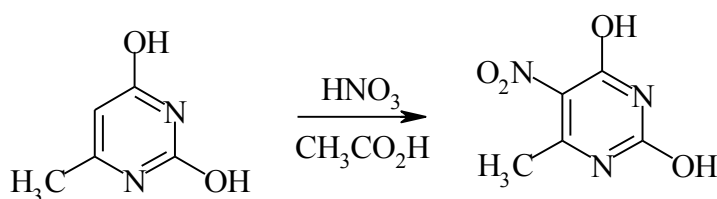


И наконец, третья группа синтезов основана на взаимодействии соединений, содержащих карбонильную функцию и аминогруппу в β -положении к ней, с соединениями, содержащими фрагмент C-N. Примером такой реакции является взаимодействие эфиров β -аминопропионовой кислоты с изоцианатом калия. При этом образуется гидрированное производное пириимидина, которое окисляют в пириимидин действием брома в уксусной кислоте.



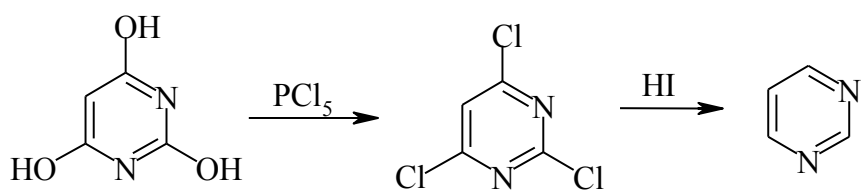
1.20 Свойства диазинов

В составе гетероцикла диазинов присутствуют два электроноакцепторных атома азота, что настолько снижает реакционную способность этих соединений в реакциях электрофильного замещения, что провести их с незамещенными диазинами не удастся. По той же причине диазины являются очень слабыми основаниями, образующими соли только при действии сильных кислот, причем протонированию подвергается лишь один из атомов азота. Алкилирование незамещенных диазинов также происходит только по одному из атомов азота, их окисление надкислотами приводит только к моно-N-оксидам. Введение в состав гетероцикла активирующих заместителей, таких как N-оксидная группа, гидроксигруппа или аминогруппа, позволяет проводить реакции электрофильного замещения. В случае пириимидина эти реакции идут по положению 5 – наименее дезактивированному электроноакцепторным влиянием гетероциклических атомов азота.

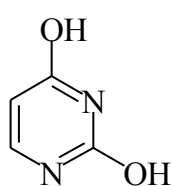


Таким образом, реакции электрофильного замещения не характерны для азинов. Значительно чаще в синтезе производных азинов используются реакции нуклеофильного замещения. При этом наиболее активными положениями в гетероцикле являются α и γ -положения относительно гетероатома.

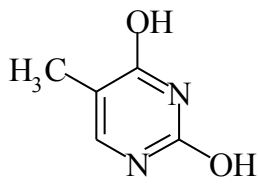
Представленные выше методы синтеза азинов приводят, как правило, к оксипроизводным, которые легко могут быть превращены в хлорпроизводные при действии пятихлористого фосфора. Таким образом, из барбитуровой кислоты может быть получен сначала трихлорпиримидин, а затем и сам пиримидин. Восстановительное дехлорирование проводят йодистым водородом.



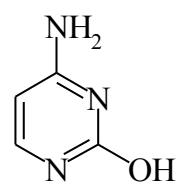
При гидролизе нуклеиновых кислот среди прочих соединений образуются три производных пиримидина – *урацил*, *тимин* и *цитозин*.



урацил

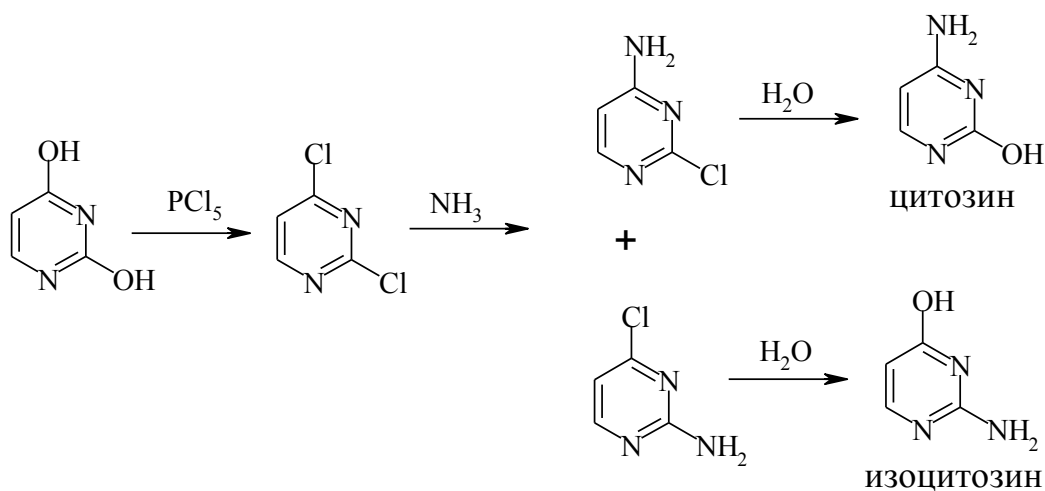


тимин



ЦИТОЗИН

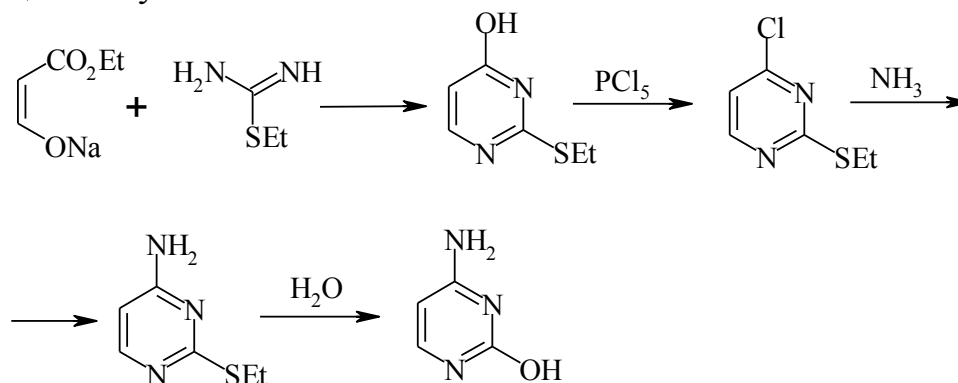
Цитозин может быть получен из урацила с использованием реакций нуклеофильного замещения. На первой стадии взаимодействием с пятихлористым



фосфором урацил превращают в дихлорпиримидин, который далее вводят во взаимодействие с аммиаком. Реакция происходит неселективно и приводит к

двум изомерным аминохлорпиримидинам, гидролиз которых приводит к цитозину и изоцитозину.

Другой метод синтеза цитозина основан на реакции конденсации натриевой соли формулуксусного эфира с S-этилтиомочевинной. В полученном производном 4-оксипиримидина проводят замещение оксигруппы на атом хлора, образующийся хлорпиримидин вводят во взаимодействие с аммиаком. В этом случае реакция нуклеофильного замещения происходит селективно по положению 4, поскольку хлорид-анион – существенно лучшая уходящая группа, чем этилтиолят-анион. Последняя стадия синтеза – гидролиз – приводит к цитозину.

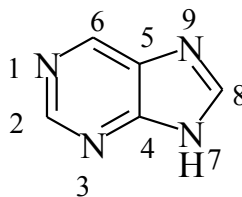


Таким образом, используя последовательность реакций конденсации и нуклеофильного замещения, удастся синтезировать различные функциональные производные пиримидина, в том числе и азотистые основания нуклеотидов.

К производным пиримидина относится один из наиболее эффективных и распространенных сульфамидных антибиотиков сульфадимезин. Пиримидиновый фрагмент входит в состав молекулы витамина В₁ или *тиамина*, недостаток которого в организме вызывает нервное заболевание бери-бери.

1.21 Пурин и его производные

Пурином называется гетероциклическая система, состоящая из аннелированных пиримидинового и имидазольного колец. Значение производных пурина заключается в том, что соответствующие им, а также пиримидиновым азотистым основаниям – урацилу, тимину и цитозину, фрагменты входят в состав молекул нуклеиновых кислот.

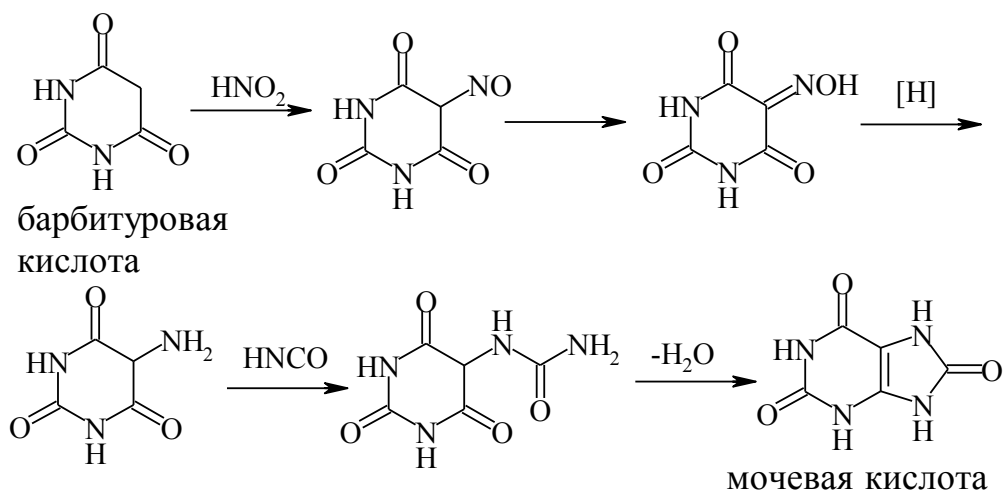


пурин

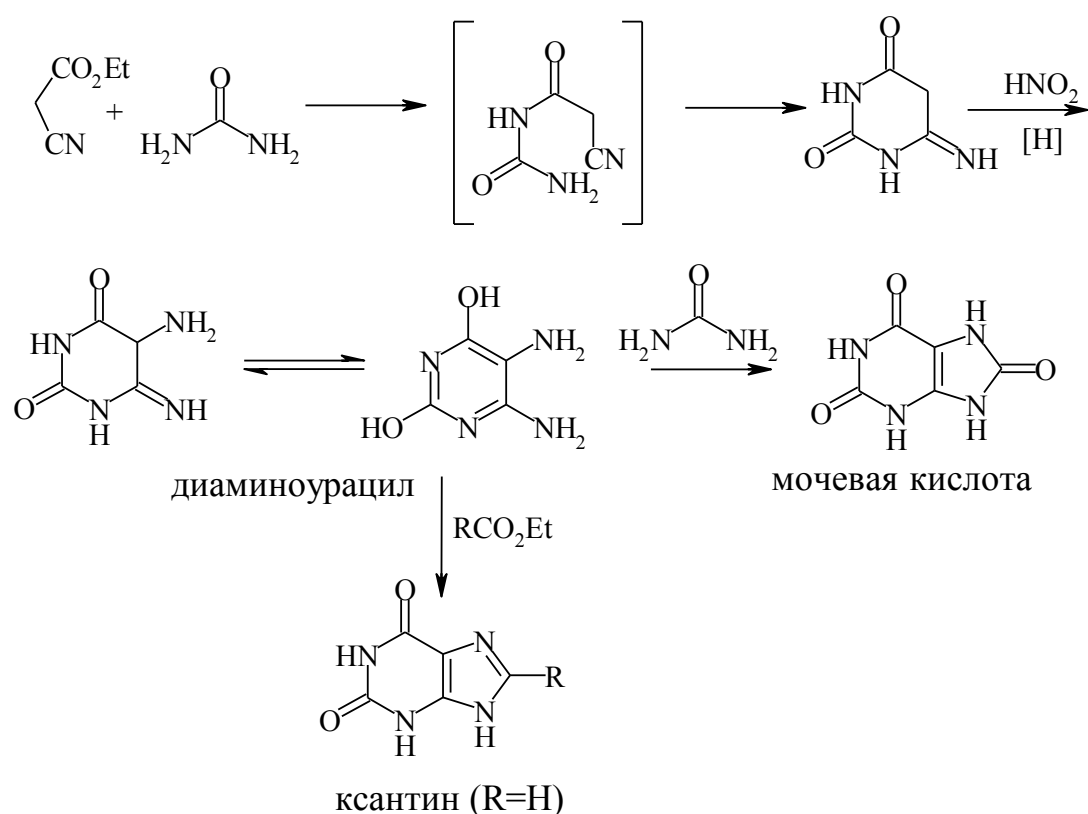
Кроме того, некоторые производные пурина являются алкалоидами. Мочевая кислота – одно из ключевых соединений в синтезе производных

пурина – выполняет в организме птиц и рептилий ту же роль, что и мочевина у млекопитающих – в виде этого соединения удаляется избыток азота. Мочевая кислота вырабатывается также и в организме человека, а ее соли (ураты) откладываются в виде камней в суставах (подагра) и в почках (мочекаменная болезнь) при нарушениях в обмене веществ.

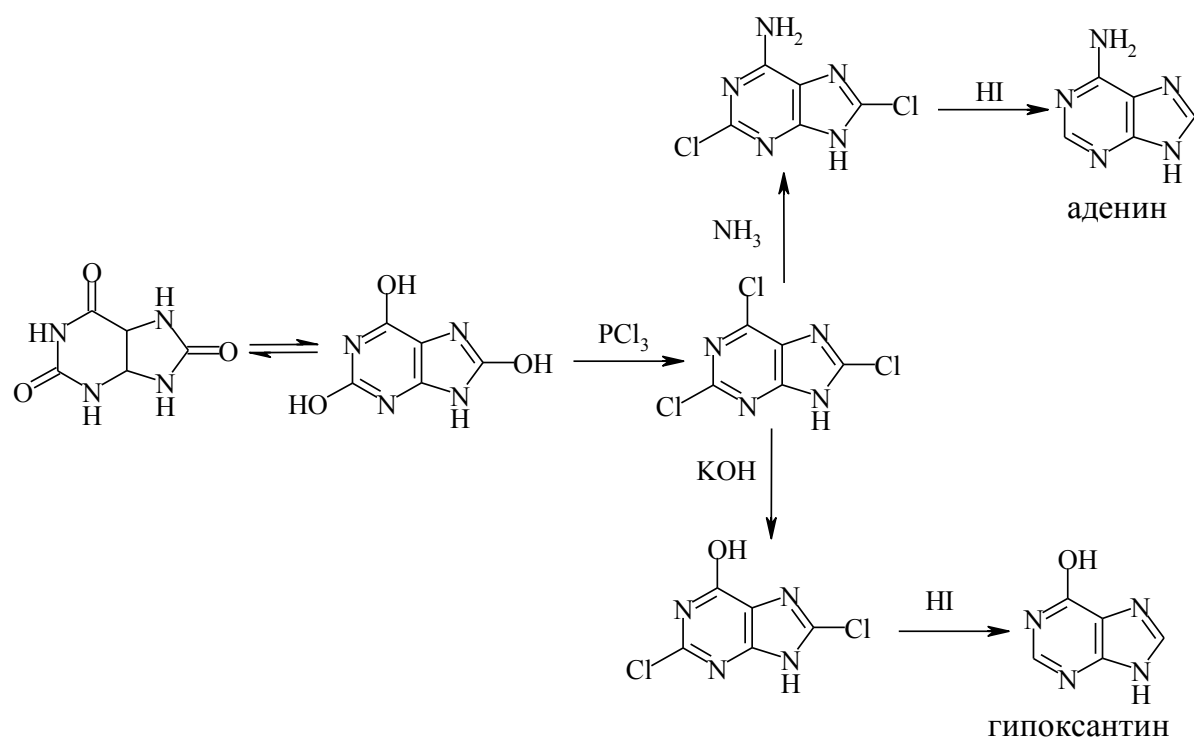
Мочевая кислота может быть синтезирована из барбитуровой кислоты (синтез **Фишера**). Первая стадия синтеза – нитрозирование – происходит в положении 5 с образованием нитрозопроизводного, которое изомеризуется в оксим. Оксимную группу восстанавливают в аминогруппу, и полученный амин вводят во взаимодействие с изоциановой кислотой. В результате этой реакции формируется фрагмент мочевины. Завершающая стадия процесса – дегидратация с замыканием имидазольного цикла.



В синтезе мочевой кислоты по **Траубе** также вначале строится пиримидиновый цикл, к которому затем пристраивается имидазольный цикл. Главное отличие синтеза Траубе от синтеза Фишера заключается в том, что уже на стадии построения гетероцикла пиримидина в положение 4 вводится аминогруппа, которая далее используется для формирования имидазольного цикла. Итак, первая стадия синтеза – взаимодействие циануксусного эфира с мочевиной – типичный способ замыкания гетероцикла пиримидина. Далее осуществляют нитрозирование и восстановление нитрозогруппы или изомерной ей оксимной группы, что приводит к диаминопроизводному пиримидина (диаминоурацилу). Завершающая стадия синтеза – взаимодействие с мочевиной – является примером реакции переаминирования, типичной для производных мочевины и представляющей собой нуклеофильное замещение аминогруппы в молекуле мочевины на другую аминогруппу. Взаимодействие диаминоурацила, полученного по методу Траубе, со сложными эфирами, приводит к 8-замещенным производным *ксантина*.

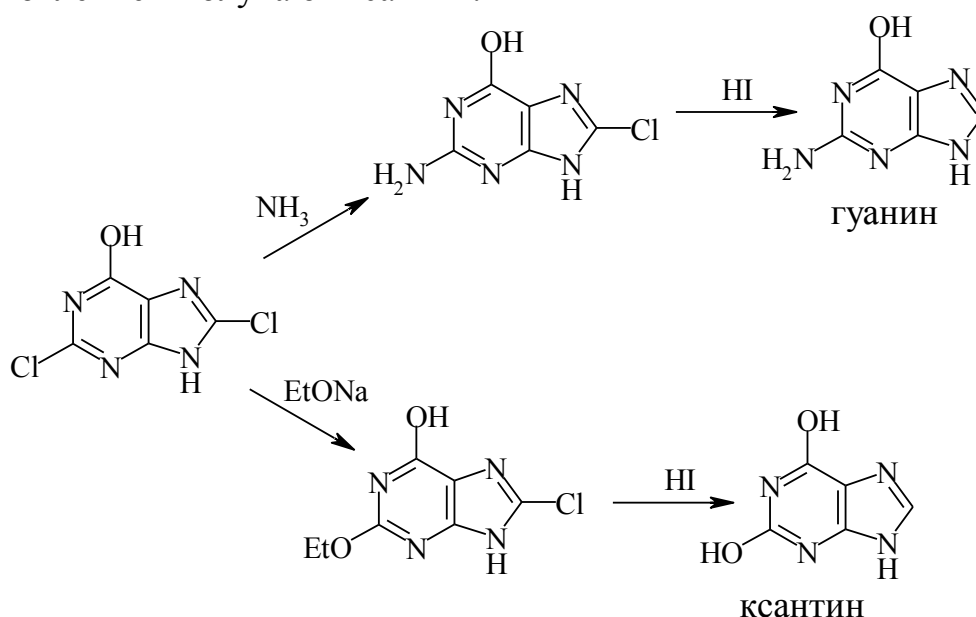


При взаимодействии мочевой кислоты с пятихлористым фосфором образуется трихлорпурин. Нуклеофильная подвижность атомов хлора в этом соединении изменяется в ряду $6 > 2 > 8$, то есть при действии нуклеофилов атомы хлора в пиримидиновом кольце замещаются легче, чем в имидазольном, что не удивительно, учитывая электроноакцепторное влияние двух гетероциклических атомов азота. Поэтому при взаимодействии трихлорпурина со щелочью или с аммиаком в первую очередь происходит



замещение атома хлора в положении 6. При взаимодействии продуктов замещения с иодистоводородной кислотой происходит гидродехлорирование атомов хлора, сохранившихся в молекуле после реакции с нуклеофилом, что приводит к образованию двух важных производных пурина – 6-оксипурина (гипоксантина) и 6-аминопурина (аденина).

После замещения атома хлора в положении 6 можно провести замещение атома хлора в положении 2. Различие в реакционной способности этих положений достаточно для того, чтобы проводить реакции замещения ступенчато. При взаимодействии 6-окси-2,8-дихлорпурина с аммиаком в несколько более жестких условиях происходит замещение атома хлора в положении 2 и образуется 6-окси-2-амино-8-хлорпурин, который восстанавливается йодистым водородом с образованием гуанина. Аналогичным образом из того же 6-окси-2,8-дихлорпурина взаимодействием с метилатом натрия и последующим восстановлением получают ксантин.



Фрагменты аденина и гуанина наряду с остатками пиримидиновых азотистых оснований – урацила, тимина и цитозина – входят в состав нуклеиновых кислот.

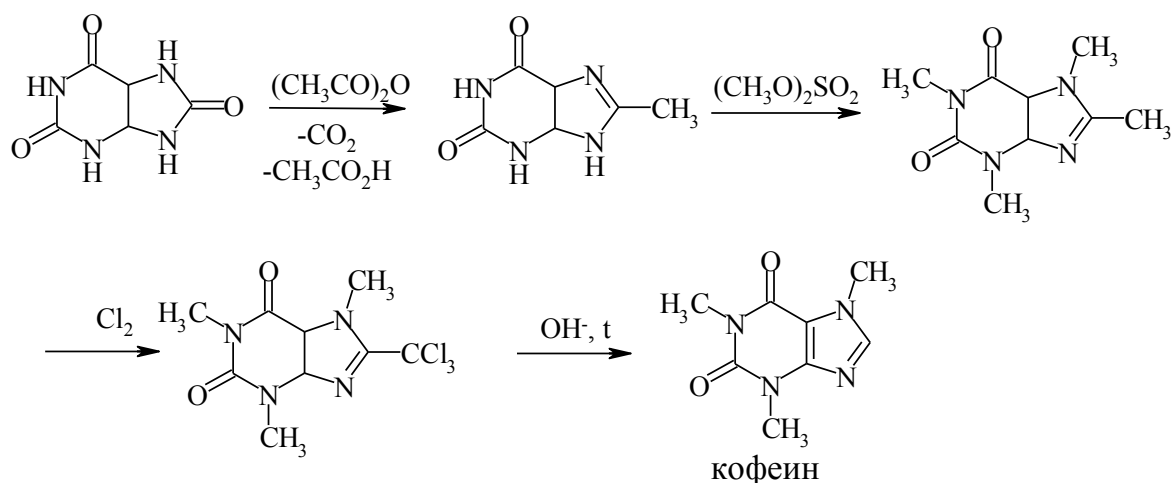
К пуриновым алкалоидам относятся метилированные производные ксантина – теобромин (содержится в какао), кофеин (кофе и чай) и теofilлин (чай).



Больше всего кофеина содержится в чайном листе (до 5% от веса сухого вещества). Теобромин выделяют из какао-бобов. Все эти алкалоиды

оказывают возбуждающее влияние на центральную нервную систему, наиболее выраженным действием обладает кофеин, в наименьшей степени – теобромин. Теофиллин сильнее стимулирует сердечную деятельность.

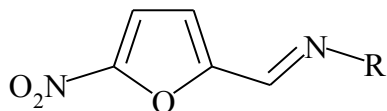
Наряду с выделением кофеина из чайного листа, его синтезируют в промышленном масштабе из мочевой кислоты, которую, в свою очередь, выделяют из птичьего помета. Первая стадия процесса – взаимодействие мочевой кислоты с уксусным ангидридом. В результате сложной реакции происходит замещение гидроксильной группы в составе имидазольного цикла на метильную группу. Схема этой реакции включает размыкание имидазольного цикла и замену фрагмента муравьиной кислоты на фрагмент уксусной кислоты.



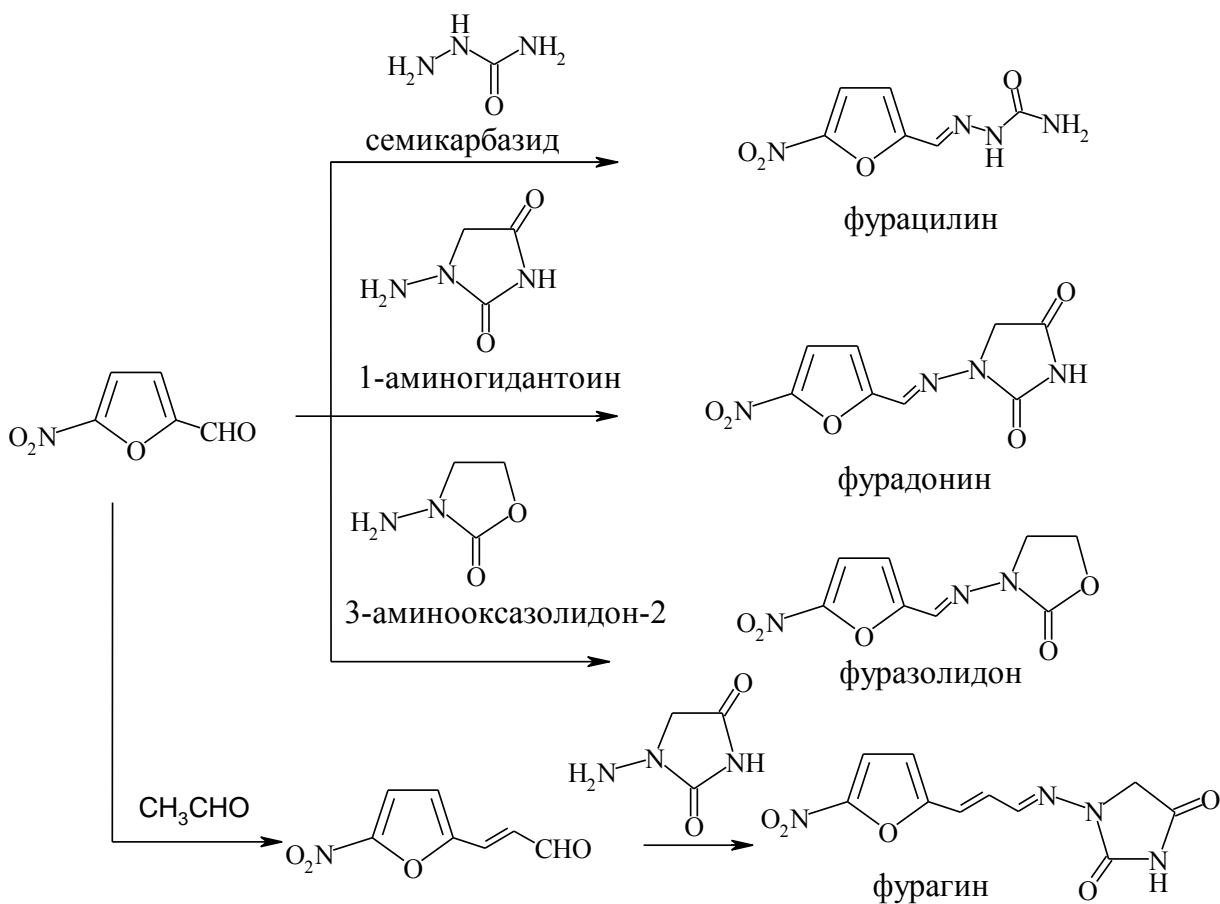
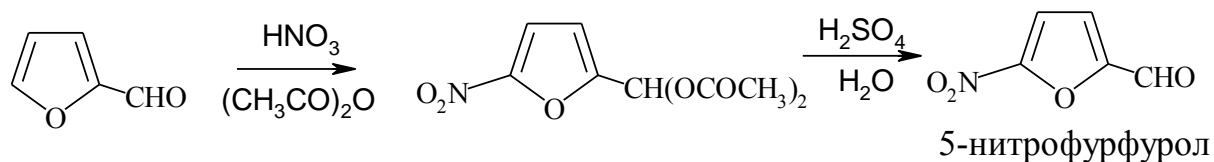
Полученный таким образом 8-метилксантин алкилируют диметилсульфатом по обоим атомам азота в составе пиримидинового гетероцикла и одному из атомов азота имидазольного фрагмента с образованием тетраметилксантина. Для того, чтобы убрать "лишнюю" метильную группу, тетраметилксантин хлорируют, причем реакция протекает селективно по метильной группе в положении 8. Образующееся трихлорметильное производное гидролизуют в карбоновую кислоту, которая при декарбоксилировании дает кофеин.

2.1 Производные фурана

В медицинской практике применяют антибактериальные препараты - производные 5-нитрофурана, имеющие разные заместители в положении 2:



Нитрованием фурфуrolа получают 5-нитрофурфурол, причем вначале образуется его диацетат, который гидролизуется разбавленной серной кислотой до 5-нитрофурфурол.

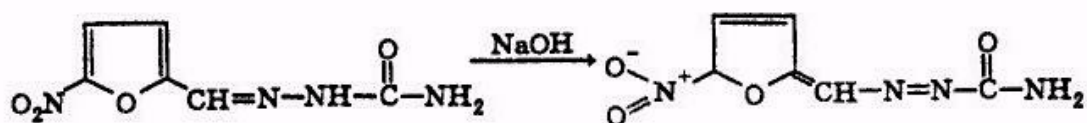


Дальнейший синтез препаратов этого ряда основан на конденсации альдегидной группы 5-нитрофурфуурола с различными веществами, содержащими аминогруппу.

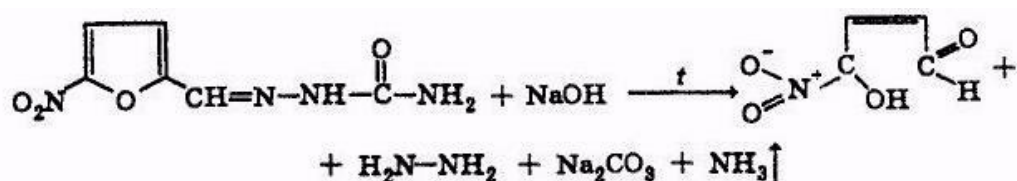
Более далекое расположение иминного фрагмента от фуранового цикла повышает антибактериальное действие нитрофуранов. Синтезирован ряд таких препаратов, например, фурагин. Для его получения вначале конденсируют 5-нитрофурфурол с уксусным альдегидом в присутствии основания, полученный неопределенный альдегид вводят затем в реакцию конденсации с соответствующим амином.

Производные нитрофурана сходны по физическим свойствам. Это желтые с зеленоватым или оранжевым оттенком кристаллические вещества, без запаха. Они очень мало растворимы или практически нерастворимы в воде и в этаноле (фурацилин очень мало растворим), мало растворимы в диметилформамиде. Ввиду наличия не только нитро-, но и имидной группы фурацилин проявляет в растворах кислотные свойства и лучше других препаратов растворяется в щелочах.

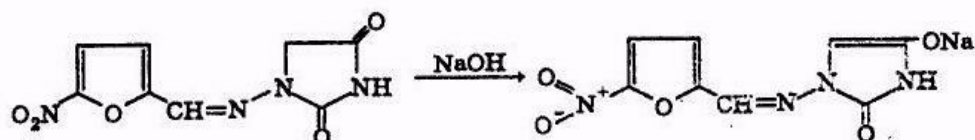
Подлинность препаратов, производных 5-нитрофурана, устанавливают по цветной реакции с водным раствором гидроксида натрия. Структура образующихся продуктов находится в зависимости от условий проведения реакции и концентрации реактива. Фурацилин при использовании разбавленных растворов щелочей образует соль, окрашенную в оранжево-красный цвет:



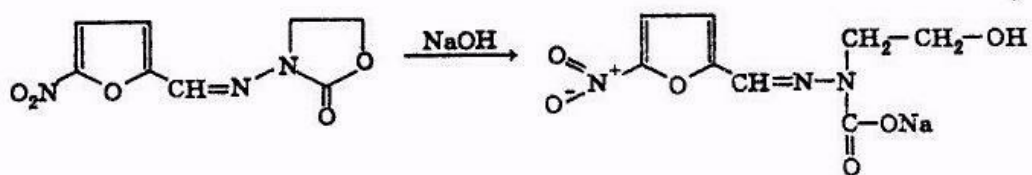
При нагревании фурацилина в растворах гидроксидов щелочных металлов происходит разрыв фуранового цикла и образуется карбонат натрия, гидразин и аммиак. Последний обнаруживают по изменению окраски влажной красной лакмусовой бумаги:



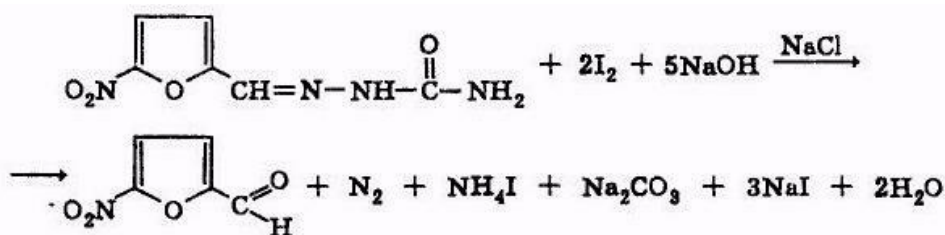
Фурадонин в разбавленных растворах щелочей при комнатной температуре образует в результате таутомерных превращений остатка гидантоина соль, окрашенную в темнокрасный цвет:



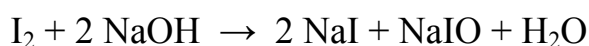
Раствор фуразолидона в тех же условиях, но при нагревании, приобретает красно-бурое окрашивание за счет разрыва лактонного цикла и образования соли:



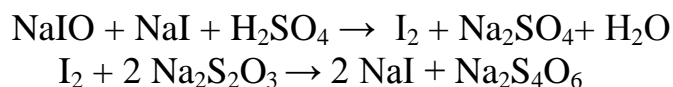
Эта реакция может быть использована для отличия фурацилина от фурадо-
нина и фуразолидона. Фуразолидон и фурадонин можно отличить друг от
друга по различной окраске продуктов взаимодействия растворов препаратов
со спиртовым раствором гидроксида калия в свежеперегнанном диметил-
формамиде. Характерные цветные реакции, позволяющие отличать друг от
друга производные 5-нитрофурана, дает спиртовый раствор гидроксида ка-
лия в сочетании с ацетоном: фурацилин приобретает темно-красное окраши-
вание, фурадонин - зеленовато-желтое, переходящее в бурое с выпадением
бурого осадка, фуразолидон - постепенно появляющееся красное окрашива-
ние, переходящее в бурое. Фурацилин, фурадонин и фуразолидон иденти-
фицируют с помощью общей реакции образования 2,4-динитрофенилгидразона
(температура плавления 273°C). Он выпадает в осадок при кипячении рас-
твора препарата в диметилформамиде с насыщенным раствором 2,4-
динитрофенилгидразина и 2М раствора соляной кислоты. Раствор фурацили-
на в диметилформамиде после добавления свежеприготовленного 1%-ного
раствора нитропруссид натрия и 1М раствора гидроксида натрия дает крас-
ное окрашивание. Фурадонин в этих условиях приобретает желтое, а фуразо-
лидон (через 5 мин) - оливково-зеленое. Производные нитрофурана образуют
в слабощелочной среде окрашенные нерастворимые комплексные соедине-
ния с солями серебра, меди, кобальта и других тяжелых металлов. При до-
бавлении к раствору фурадолина (в смеси диметилформамида и воды) 1%-
ного раствора сульфата меди (II), нескольких капель пиридина и 3 мл хлоро-
форма после встряхивания хлороформный слой приобретает зеленое окра-
шивание. Комплексные соединения фурацилина и фуразолидона в этих усло-
виях не извлекаются хлороформом. Количественное определение фурацили-
на ГФ рекомендует выполнять иодометрическим методом, основанным на
окислении препарата иодом в щелочной среде (для улучшения растворимо-
сти к навеске прибавляют хлорид натрия и смесь подогревают):



Титрованный раствор иода в щелочной среде образует гипоиодид:



После окончания процесса окисления препарата раствор подкисляют и титруют выделившийся избыток титрованного раствора иода тиосульфатом натрия:



Для установления подлинности и количественного определения фурацилина используют УФ-спектры его 0,0006% -ных растворов в смеси диметилформамида с водой (1:50). Максимумы поглощения такого раствора находятся в области 260 и 375 нм, а минимум — при 306 нм. Количественное спектрофотометрическое определение выполняют при 375 нм с использованием стандартного образца фурацилина. Растворителем для УФ-спектрофотометрического определения может служить 50%-ный раствор серной кислоты, в котором фурацилин, фурадонин и фуразолидон имеют максимумы поглощения при 227 нм. Фурадонин определяют в водных растворах (при 265 нм) и в 0,01 М растворе гидроксида натрия (278 нм), а фуразолидон в этаноле (при 262 нм) и в 0,2%-ном растворе диметилформамида в воде (при 258 нм).

Фурацилин - 5-нитрофуurfурола семикарбазон. Является антибактериальным веществом, действующим на различные грам-положительные и грам-отрицательные микробы (стафилококки, стрептококки, дизентерийная палочка, кишечная палочка, палочка паратифа, возбудитель газовой гангрены и др.). Применяют наружно для лечения и предупреждения гнойно-воспалительных процессов и внутрь для лечения бактериальной дизентерии.

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1724, 1587, 1250, 1205, 1020, 971 cm^{-1} (рис.1).

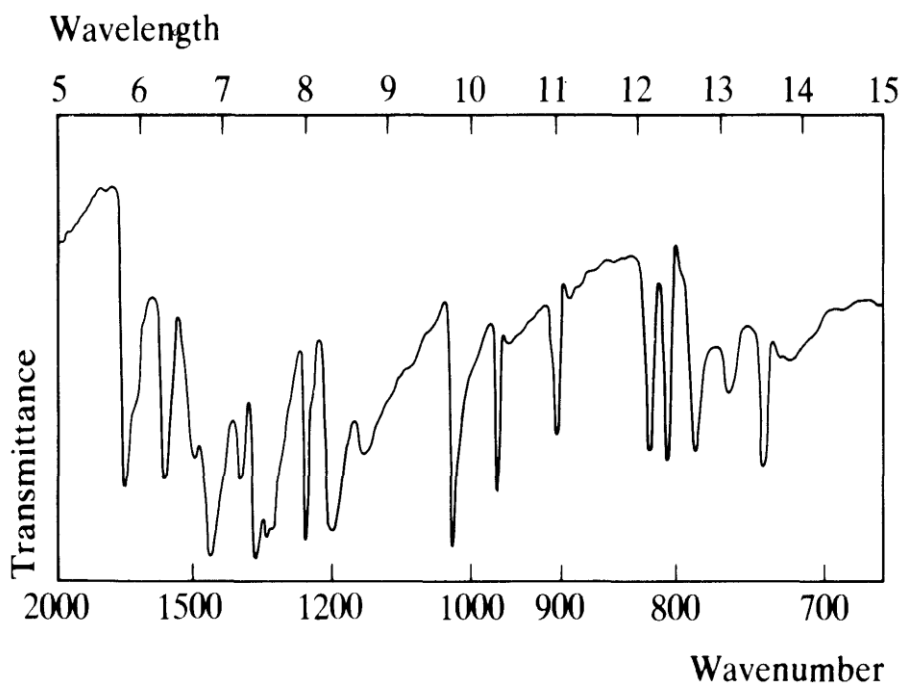


Рис. 1. ИК-спектр фурацилина

Фурадонин - N-(5-нитро-2-фурфурилиден)-1-аминогидантоин. Действует на грамположительные и грамотрицательные микробы (стафилококки, стрептококки, кишечная палочка, возбудители брюшного тифа, паратифа, дизентерии, различные штаммы протей).

Препарат эффективен при лечении инфекционных заболеваний мочевых путей. Показаниями к применению в терапевтических целях служат пиелиты, пиелонефриты, циститы, уретриты.

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1770, 1718, 1513, 1237, 1205, 1126 см^{-1} (рис.2).

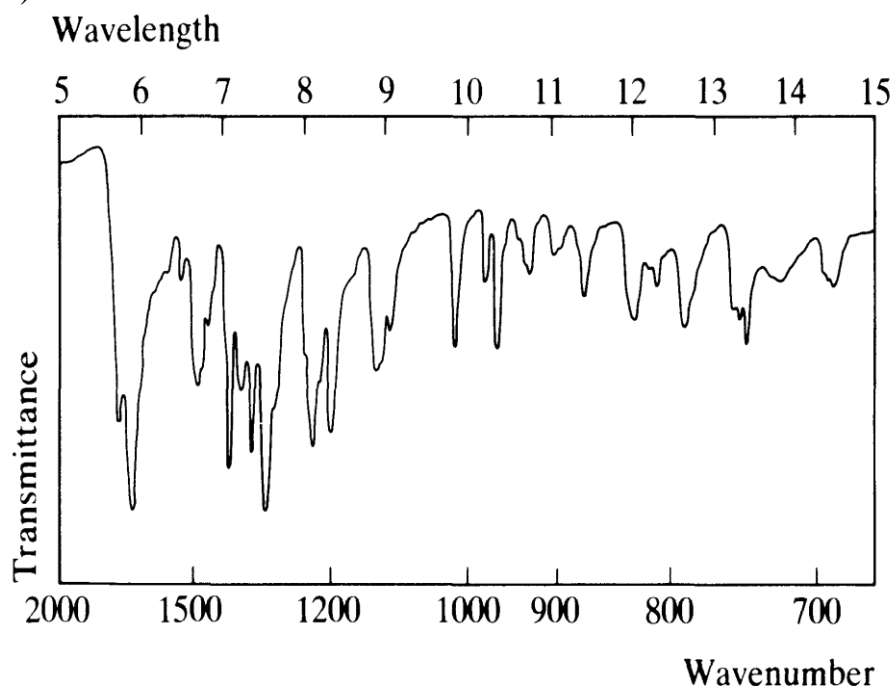


Рис. 2. ИК-спектр фурадонина

Фуразолидон - N-(5-нитро-2-фурфурилиден)-3-аминооксазолидон-2. Эффективен в отношении грамположительных и грамотрицательных микробов. Кроме того, обладает противотрихомонадной активностью. Препарат также эффективен при лямблиозе. Из возбудителей кишечных инфекций наиболее чувствительны к фуразолидону бактерии дизентерии, брюшного тифа и паратифов. Сравнительно с фурацилином и фурадоном фуразолидон более активен в отношении грамотрицательных микробов, он также менее токсичен. Одной из положительных особенностей фуразолидона является медленное развитие устойчивости к нему микроорганизмов. Он эффективен в отношении ряда микробов, резистентных к антибиотикам и сульфаниламидам.

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1739, 1227, 1250, 1101, 1015, 738 см^{-1} (рис.3).

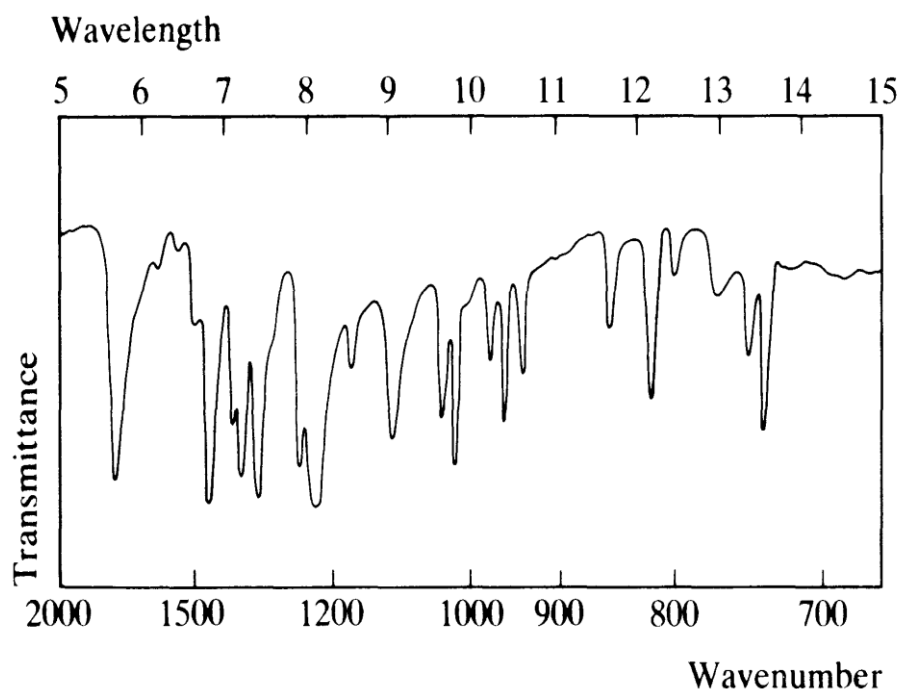
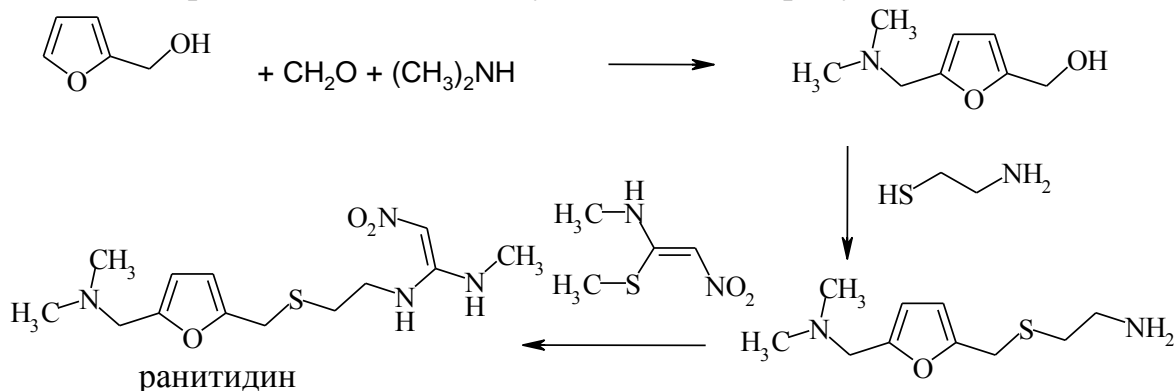


Рис. 3. ИК-спектр фуразолидона

Фурагин — N-(5-нитро-2-фурил)-аллилиденаминогидантоин. Эффективен в отношении грамположительных и грамотрицательных микробов. Действует на микроорганизмы, устойчивые к антибиотикам и сульфаниламидам. Внутрь назначают при лечении заболеваний мочевых путей (острых и хронических пиелонефритов, циститов, уретритов). В офтальмологической практике при конъюнктивитах, кератитах, в послеоперационном периоде и т. п.

Ранитидин (зантак) — препарат второго поколения антагонистов (блокаторов) H_2 -рецепторов (см. разд. 2.4). Подавляет как базальную, так и стимулированную пищей, гистамином, гастрином и ацетилхолином секрецию соляной кислоты в желудке. Применяется для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Ранитидин синтезируют исходя из фурфурилового спирта, который подвергают аминометилированию, после чего взаимодействием с гидрохлоридом 2-меркаптоэтиламина получают продукт замещения гидроксильной группы. Последний вводят во взаимодействие с метилтионитроэтиленамином, получая искомый продукт.



Количественное определение ранитидина гидрохлорида проводят методом неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты, титрант — 0.1 М р-р

хлорной кислоты. Ранитидина гидрохлорид количественно определяют также методом ВЭЖХ, детектируют при длине волны 324 нм.

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1620, 1590, 1570, 1260, 1220, 1192 см^{-1} (рис. 4).

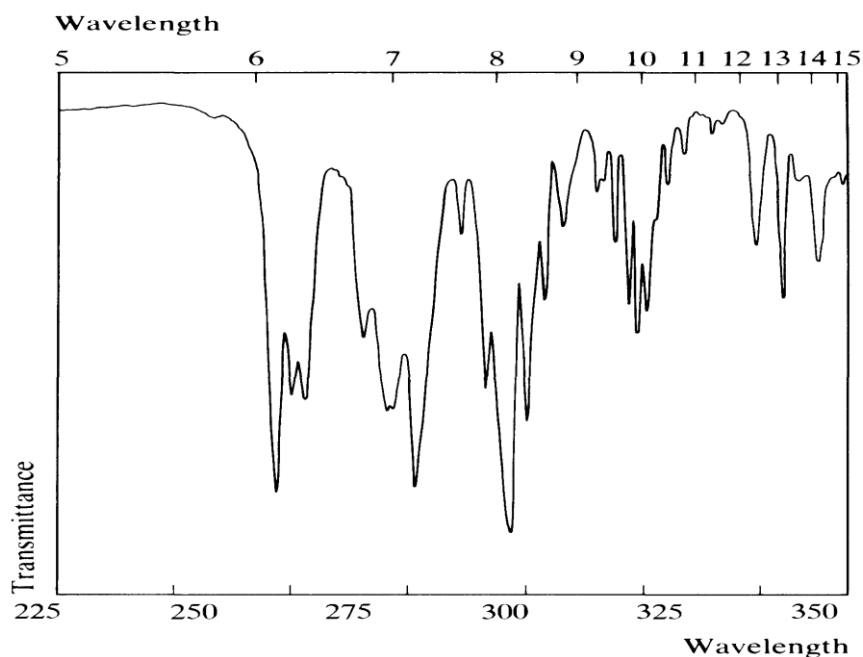
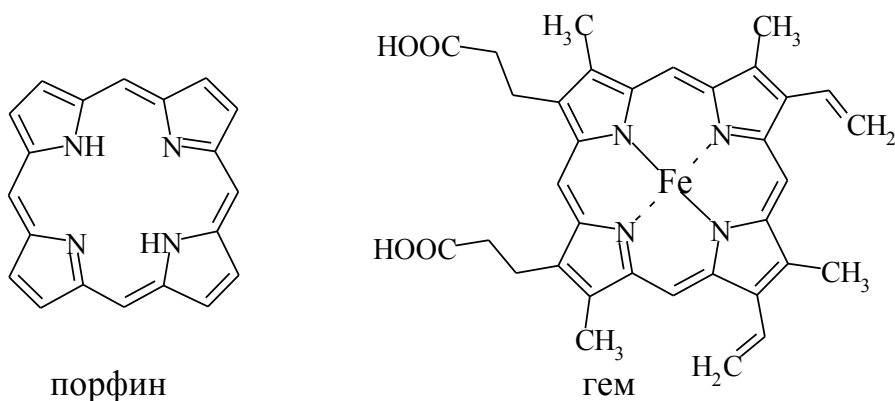


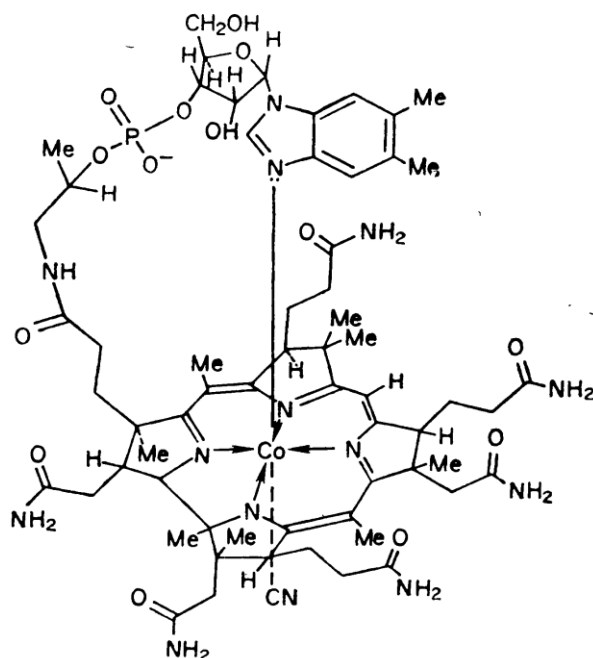
Рис. 4. ИК-спектр ранитидина

2.2 Производные пиррола

Основу «пигментов жизни» - гемоглобина, хлорофилла, цитохрома, а также витаминов группы B_{12} составляют порфириновые тетрапиррольные макроциклы. Их родоначальником является порфин – незамещенный тетрапиррольный цикл. Замещенные в различных положениях порфины носят названия порфиринов. Четыре атома азота представляют собой «ловушку» для иона металла – Fe в геме, Co в цианокобаламине и Mg в хлорофилле. Причем два атома азота связаны с металлом ковалентно, а два других – донорно-акцепторной связью.



Витамин В₁₂ (цианокобаламин) обладает высокой биологической активностью. Является фактором роста, необходим для нормального кроветворения и созревания эритроцитов; участвует в синтезе лабильных метильных групп и в образовании холина, метионина, креатина, нуклеиновых кислот; способствует накоплению в эритроцитах соединений, содержащих сульфгидрильные группы. Оказывает благоприятное влияние на функцию печени и нервной системы. Цианокобаламин активирует свертывающую систему крови; в высоких дозах вызывает повышение тромбопластической активности и активности протромбина. Витамин В₁₂ является наиболее эффективным современным противоанемическим препаратом. Его с успехом применяют для лечения злокачественного малокровия, при постгеморрагических и железодефицитных анемиях, анемиях, вызванных токсическими и лекарственными веществами, и при других видах анемий.



Цианокобаламин

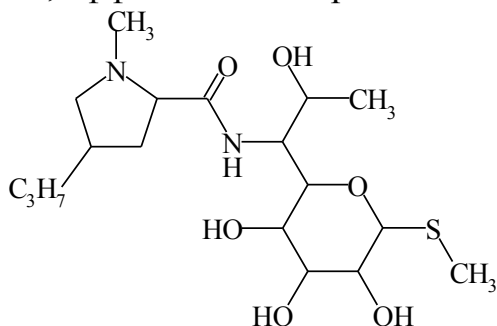
По своей структуре – это «химический монстр», полный синтез которого был впервые осуществлен выдающимся американским химиком, нобелевским лауреатом Робертом Вудвордом в 1972 г. Синтез явился блестящим подтверждением правильности представлений химиков-органиков, однако практической значимости не имел вследствие чрезвычайной многостадийности и дороговизны. В настоящее время витамин В₁₂ получают микробиологическим путем. Гидроксикобаламин является метаболитом цианокобаламина, отличается по строению тем, что атом кобальта связан не с циано-, а с гидроксигруппой. Цианокобаламин в организме превращается в коферментную форму – аденозинкобаламин, или кобамамид, который является активной формой витамина В₁₂ и используется как самостоятельный препарат.

Цианокобаламин, как и другие кобальтсодержащие препараты (коамид, оксикобаламин), можно идентифицировать по атому кобальта. Поскольку

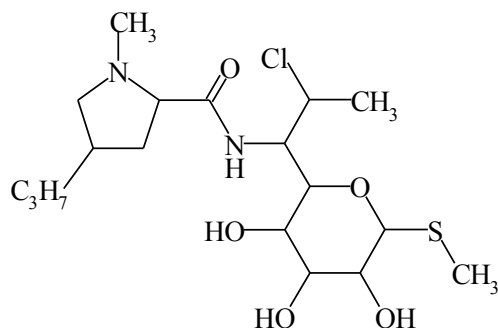
они представляют собой довольно прочные комплексные соединения, необходимо предварительно препарат подвергнуть минерализации. Ее можно осуществить в присутствии азотной кислоты. Полученный при этом нитрат кобальта образует окрашенный продукт с азокрасителем пиридоксина в водно-ацетоновой среде при рН 7 с максимумом поглощения при 515—520 нм. Для испытания подлинности и чистоты, а также количественного определения цианокобаламина используют УФ-спектрофотометрию. При испытании подлинности устанавливают наличие максимумов поглощения 0,002%-ного водного раствора препарата при 278, 361 и 550 нм. Устанавливают также отношение светопоглощения при 361 нм к поглощению при 278 нм (1,7—1,88) и при 361 нм к 550 нм (3,15—3,40). Указанные параметры делают более надежной идентификацию цианокобаламина в УФ-области. Они также используются для испытания препарата на чистоту. Для этой же цели, при испытании на посторонние примеси (допускается не более 4%) применяется метод ТСХ. Количественно определяют цианокобаламин в водных растворах при длине волны 361 нм, параллельно измеряя оптическую плотность ГСО цианокобаламина в тех же условиях.

Гидроксокобаламин отличается от цианокобаламина тем, что вместо цианогруппы в его молекуле к иону кобальта присоединен гидроксил. По физическим свойствам, растворимости и способам испытания препараты очень сходны между собой. Растворенный в ацетатном буфере (рН 4,5) гидроксокобаламин имеет три максимума поглощения при 274, 351 и 525 нм. Отношение поглощения при 525 нм к таковому при 351 нм около 0,34, а при 274 нм - к 351 нм около 0,80. Для отличия от цианокобаламина используют специфичную на гидроксокобаламин реакцию с раствором карбоната лития в пикриновой кислоте. Количественное определение выполняют спектрофотометрическим методом в ацетатном буфере при длине волны 351 нм.

Линкомицин и клиндамицин являются представителями очень небольшой группы препаратов (линкозамидов), представляющих собой аминокислоту (замещенный пролин, производное тетрагидропиррола), связанную с аминсахаром. Линкозамиды являются бактериостатическими антибиотиками, эффективными грамположительных бактерий и анаэробов.



линкомицин



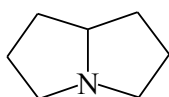
клиндамицин

Линкомицин – антибиотик, продуцируемый *Streptomyces lincolnensis* или другими родственными актиномицетами. Клиндамицин по своей структуре, механизму действия и антимикробному спектру близок к линкомицину, но

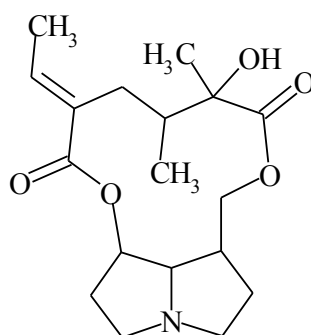
более активен в отношении некоторых микроорганизмов. Его получают замещением гидроксила в боковой цепи линкомицина на атом хлора.

Подлинность препаратов устанавливают по ИК-спектрам в области $4000-200\text{ см}^{-1}$, которые должны быть идентичны спектрам стандартных образцов, а также методами ГЖХ и ВЭЖХ.

Платифиллин – алкалоид, содержащийся в крестовнике ромболистном или широколистном. Относится к производным гелиотрида (1-метилпирролизидина). По своему фармакологическому действию подобен атропину, также являясь антагонистом холинорецепторов. Обладает также миотропными спазмолитическими свойствами. Применяют при спазмах гладких мышц и для расширения зрачка. Применяется в виде гидротартрата (кислой виннокислой соли).



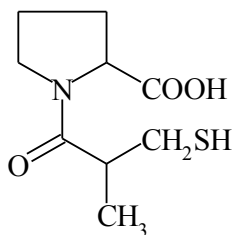
пирролизидин



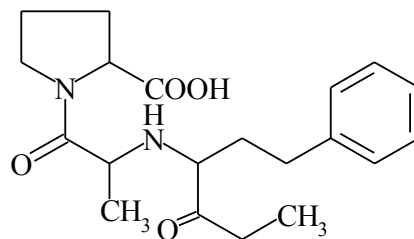
платифиллин

Гидротартрат платифиллина легко растворим в воде, мало растворим в спирте, нерастворим в хлороформе и эфире. Подлинность устанавливают по ИК-спектру платифиллина гидротартрата в области $4000-400\text{ см}^{-1}$. Должно быть полное совпадение полос поглощения с прилагаемым к ФС рисунком спектра.

Один из путей создания антигипертензивных препаратов состоит в использовании ингибиторов эндогенного пептида - ангиотензина II, предшественником которого в организме является ангиотензин I. Ангиотензин I является декапептидом, а ангиотензин II октапептидом. Карбоксипептидаза А отщепляет с карбоксиконца пептида последовательно лейцин и гистидин, но не может работать в том случае, если предыдущей аминокислотой является



каптоприл



эналаприл

пролин. Знание тонкого механизма работы фермента позволило синтезировать его ингибитор. **Каптоприл** ингибирует карбоксипептидазу, его исполь-

зуют для лечения гипертонии. Тот же самый принцип был использован при синтезе препарата **эналаприл**. Оба препарата содержат фрагмент пролина в своей структуре.

Каптоприл и эналаприл идентифицируют методом ВЭЖХ по временам удерживания основных пиков, или методом ТСХ на пластинах Силуфол или Сорбфил УФ-254 параллельно со свидетелем. Количественное определение каптоприла выполняют методом УФ-спектроскопии при 212 нм в р-ре 0,1 М НСl.

Характеристические полосы в ИК-спектре каптоприла: 1742, 1589, 1245, 1229, 1202, 1192 см^{-1} (рис.5).

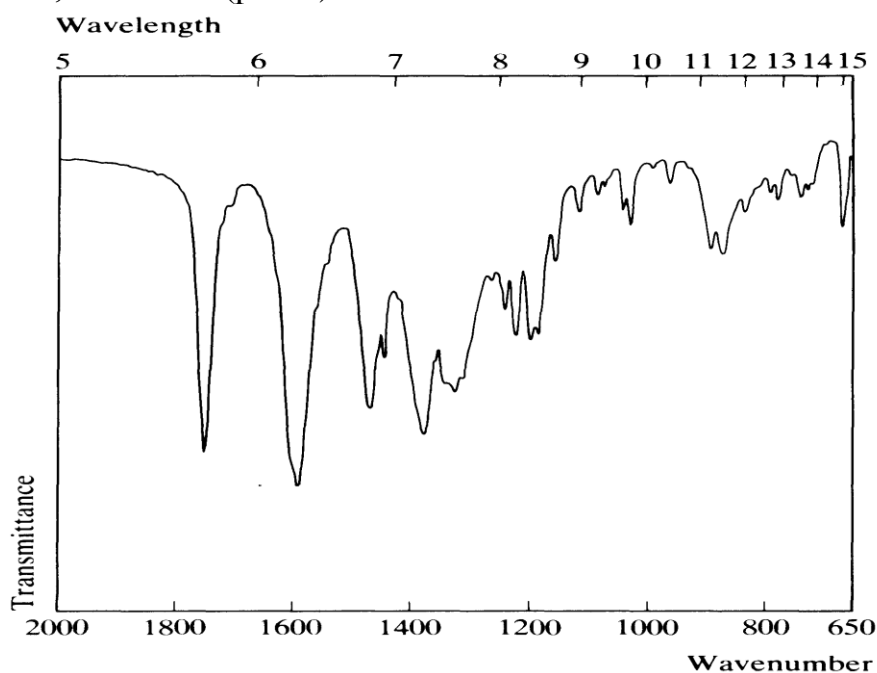
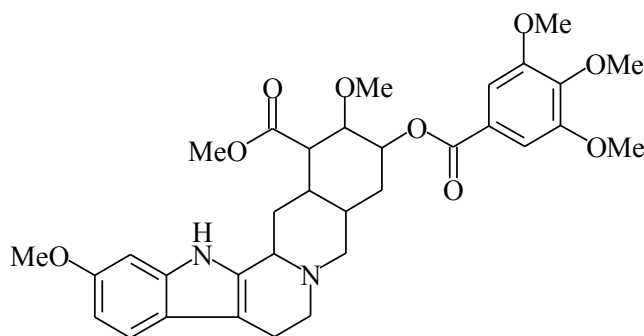


Рис. 5. ИК-спектр каптоприла

2.3 Производные индола.

Резерпин – один из алкалоидов многолетнего растения раувольфии. Извлекают его из измельченных корней эфиром после обработки аммиаком для перевода в свободное основание.



резерпин

Резерпин является сложным эфиром, распадающимся при гидролизе на резерпиновую кислоту, метанол и 3,4,5-триметоксибензойную кислоту. Резерпиновая кислота может рассматриваться как производное индола.

Основными фармакологическими свойствами резерпина являются его успокаивающее влияние на центральную нервную систему и гипотензивное действие. Он углубляет и усиливает физиологический сон, потенцирует действие барбитуратов и других снотворных средств. Гипотензивное действие выражено весьма сильно, однако эффект развивается постепенно. Резерпин вызывает ряд парасимпатомиметических эффектов: замедление сердечной деятельности (с удлинением диастолы), усиление перистальтики желудочно-кишечного тракта, увеличение образования в желудке соляной кислоты, миоз. Под влиянием резерпина уменьшается содержание норадреналина и дофамина, а также серотонина в центральной нервной системе. Этот эффект связан со способностью резерпина блокировать транспорт этих веществ из клеточной плазмы, где происходит их биосинтез, в гранулы, где они депонируются. В плазме они подвергаются действию содержащегося в ней фермента моноаминоксидазы и превращаются в неактивные (дезаминированные) продукты. Это лежит, по-видимому, в основе нейрохимического механизма нейрорептического действия резерпина. Основное применение резерпин имеет как антигипертензивное средство для лечения гипертонической болезни. Под влиянием резерпина постепенно понижается систолическое и диастолическое артериальное давление при разных формах и стадиях гипертонической болезни.

Фармакопейный препарат представляет собой левовращающий оптический изомер основания резерпина. Подобно другим основаниям он очень мало растворим в воде и этаноле, но легко растворим в хлороформе и уксусной кислоте. Установить подлинность препарата можно с помощью спектрофотометрии в УФ-области. ГФ регламентирует величину оптической плотности 0,002%-ного спиртового раствора в максимуме поглощения (268 нм) и в интервале длин волн 288—295 нм. Как и другие производные индола, резерпин легко окисляется с образованием окрашенных продуктов. Резерпин дает цветные реакции с концентрированной серной (желтое), азотной (желтое, переходящее в кирпично-красное) кислотами, со смесью этих кислот (желто-зеленое), с реактивом Фреде (синее, переходящее в зеленое). При окислении резерпина иодатом калия в уксуснокислой среде (после нагревания) происходит образование 3-дегидрорезерпина - окрашенного продукта, имеющего максимум светопоглощения в области 390 нм. Данную реакцию используют для идентификации и фотоколориметрического определения резерпина в лекарственных формах. Окрашенные соединения резерпин образует, вступая в реакции конденсации с альдегидами. С раствором ванилина в соляной кислоте он приобретает розовое окрашивание, а раствор *n*-диметиламинобензальдегида в присутствии ледяной уксусной и серной кислот вначале окрашивается в зеленый цвет, который после добавления избытка ледяной уксусной кислоты переходит в красный. Количественное определение резерпина выполняют методом неводного титрования в среде ледяной уксусной ки-

слоты. Препарат можно оттитровать также в спиртовой среде с помощью 0,1 М соляной кислоты (индикатор метиловый красный).

Характеристические полосы в УФ-спектре в этаноле 268, 295 нм (рис.6).

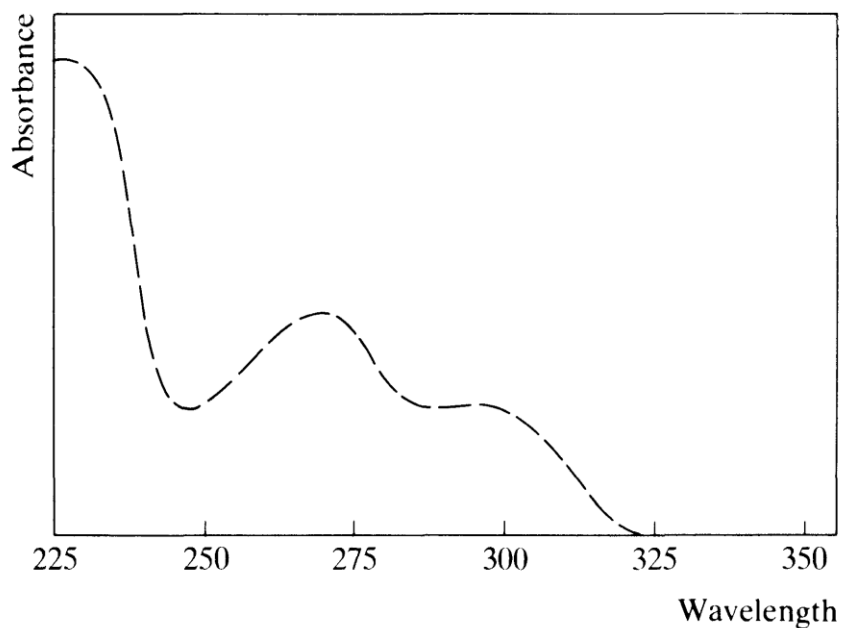


Рис. 6. УФ-спектр резерпина

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1720, 1700, 1265, 1240, 1220, 1120 см^{-1} (рис.7).

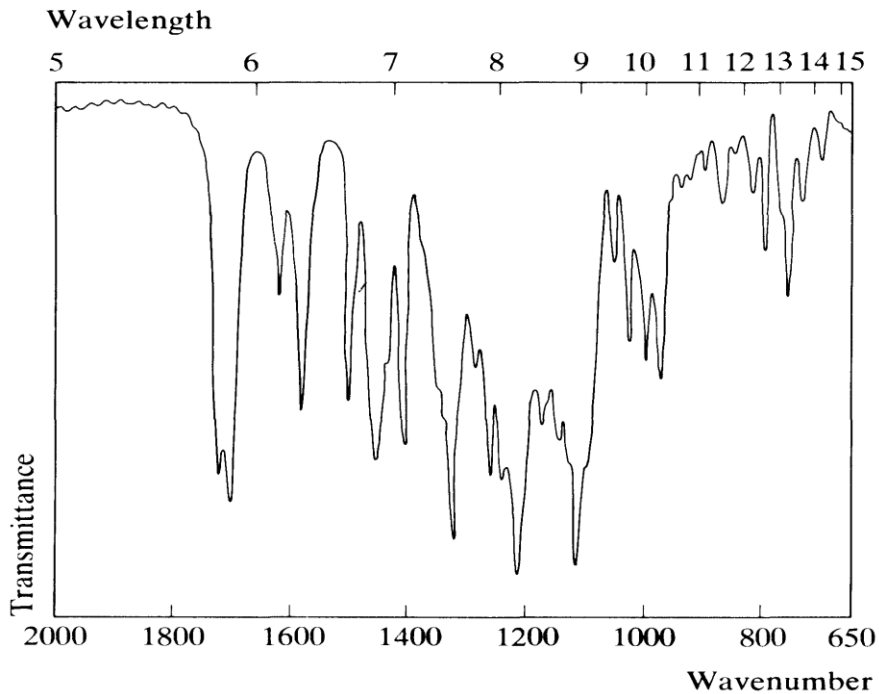
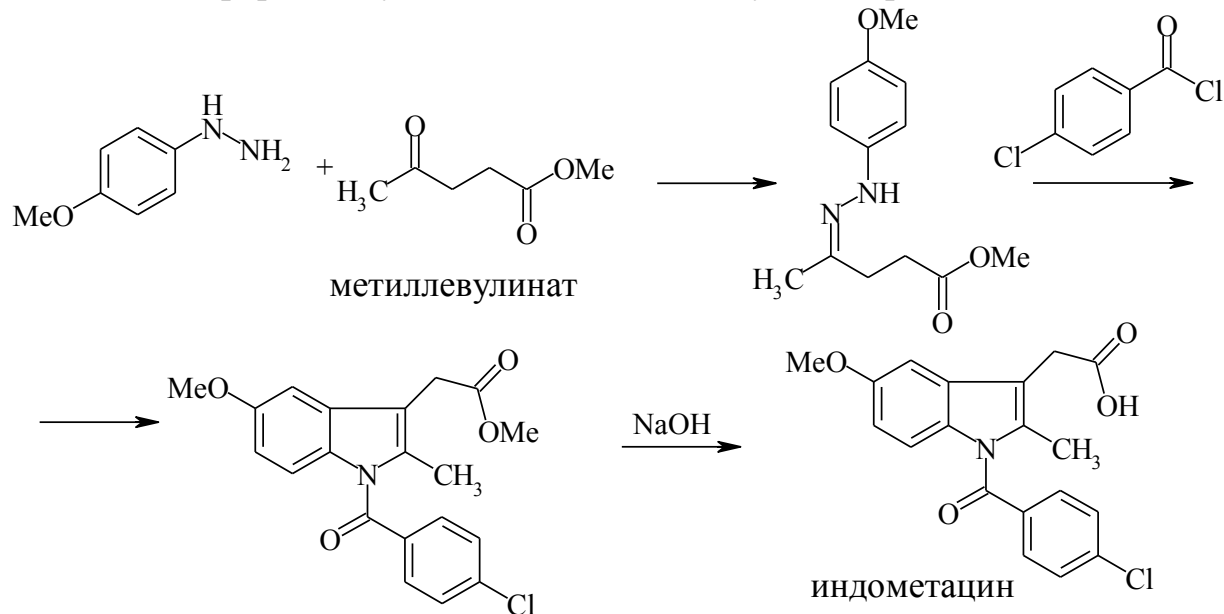


Рис. 7. ИК-спектр резерпина

Характеристические пики в масс-спектре (m/z): 609, 608, 606, 397, 396, 395, 212, 195.

Индометацин является одним из наиболее активных нестероидных противовоспалительных препаратов. Обладает выраженной анальгетической активностью. Сильный ингибитор синтеза простагландинов. Существует несколько способов синтеза препарата, все они в качестве исходного вещества используют *p*-метоксифенилгидразин. Его конденсируют с метиловым эфиром левулиновой кислоты, получая гидразон.



Последний обрабатывают хлорангидридом *p*-хлорбензойной кислоты, при этом происходит циклизация с отщеплением аммиака и формированием индольного скелета. Щелочным гидролизом сложноэфирной группы получают конечный продукт.

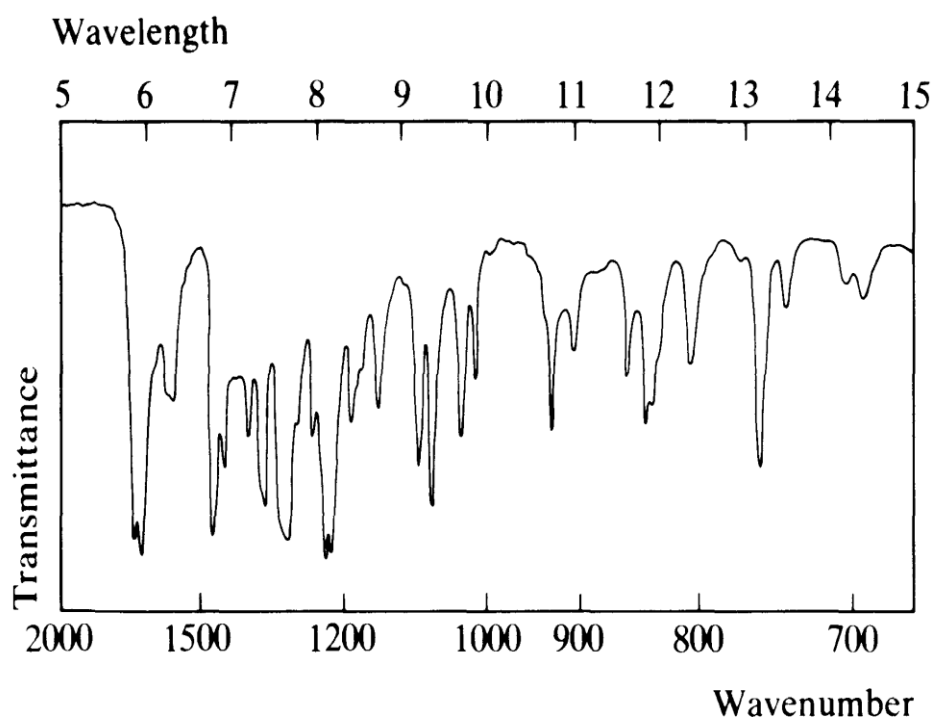


Рис. 8. ИК-спектр индометацина

Индометацин применяется при ревматоидном артрите, остеоартрозах, подагре, тромбозе и других заболеваниях, сопровождающихся воспалением.

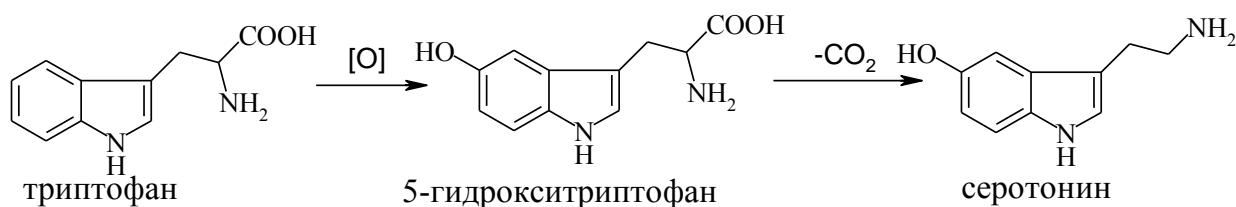
Количественное определение индометацина, являющегося кислотой, может быть выполнено методом нейтрализации. Навеску растворяют в ацетоне и титруют 0.1 М р-ром NaOH. Параллельно выполняют контрольное титрование растворителей.

УФ-спектр раствора индометацина в смеси 2М р-ра соляной кислоты и метанола (1:9) должен иметь один максимум при длине волны 318 нм.

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1706, 1681, 1299, 1228, 1218, 1065 см^{-1} (рис.8).

Характеристические пики в масс-спектре (m/z): 359, 357, 141, 140, 139, 113, 111, 75.

Серотонин (5-гидрокситриптамин) – биогенный амин, образующийся в организме из аминокислоты триптофана ферментативным путем: гидроксированием в 5-е положение с последующим декарбоксилированием.



В нервной системе биосинтез серотонина происходит в цитоплазме нервных окончаний. Он накапливается в синаптических пузырьках, выделяется под влиянием нервных импульсов и взаимодействует со специфическими рецепторами, обозначаемыми как серотониновые (серотонинергические). Серотониновые рецепторы содержатся также в периферических тканях. Различают три типа серотониновых рецепторов: М-рецепторы (названные так потому, что одним из их антагонистов является морфин) локализованы главным образом в центральной нервной системе; D-рецепторы (антагонист - феноксibenзамин и диэтиламин лизергиновой кислоты) содержатся в центральной нервной системе и гладких мышцах; Т-рецепторы содержатся главным образом в окончаниях афферентных нервов.

В последнее время установлено существование двух типов серотониновых (5-окситриптаминовых, 5-НТ) рецепторов - 5-НТ₁ и 5-НТ₂-рецепторов, отличающихся от М- и D-рецепторов. Морфин вовсе не действует на 5-НТ₁ и 5-НТ₂-рецепторы, а феноксibenзамин действует слабо. 5-НТ₂-Рецепторы содержатся в гладкой мускулатуре стенок сосудов, в бронхах и тромбоцитах. 5-НТ₁-Рецепторы, возможно, содержатся в гладкой мускулатуре желудочно-кишечного тракта. Фармакологические эффекты серотонина коррелируют главным образом с возбуждением 5-НТ₂-рецепторов. Физиологическая роль серотонина недостаточно изучена. В центральной нервной системе он играет роль медиатора. С влиянием на биосинтез серотонина, его метаболизм и взаимодействие с рецепторами связан механизм действия ряда психотропных препаратов. Периферическое действие серотонина характеризуется сокраще-

нием гладкой мускулатуры матки, кишечника, бронхов и других гладкомышечных органов, сужением кровеносных сосудов. Он является одним из медиаторов воспаления; оказывает при местном (внутрикожном, подкожном) применении выраженное отечное действие. Обладает способностью укорачивать время кровотечения, повышать количество тромбоцитов в периферической крови, повышать агрегацию тромбоцитов. Применяют серотонин (в виде адипината) для лечения геморрагического синдрома при различных патологических состояниях, гипо- и апластической анемии, геморрагическом синдроме после лечения цитостатическими средствами злокачественных новообразований и при других заболеваниях. Серотонин способствует повышению стойкости капилляров и уменьшению длительности кровотечения.

Для определения серотонина используют цветные реакции. При нагревании с нингидрином возникает красное окрашивание, различное окрашивание приобретает раствор серотонина адипината при нагревании с различными альдегидами в присутствии серной кислоты.

Для испытания подлинности препарата используют УФ- и ИК-спектроскопию. Раствор серотонина адипината в 0.01 М НСl имеет максимумы при 220 и 275 нм, а в 0.1 М NaOH – при 322 нм (рис.9).

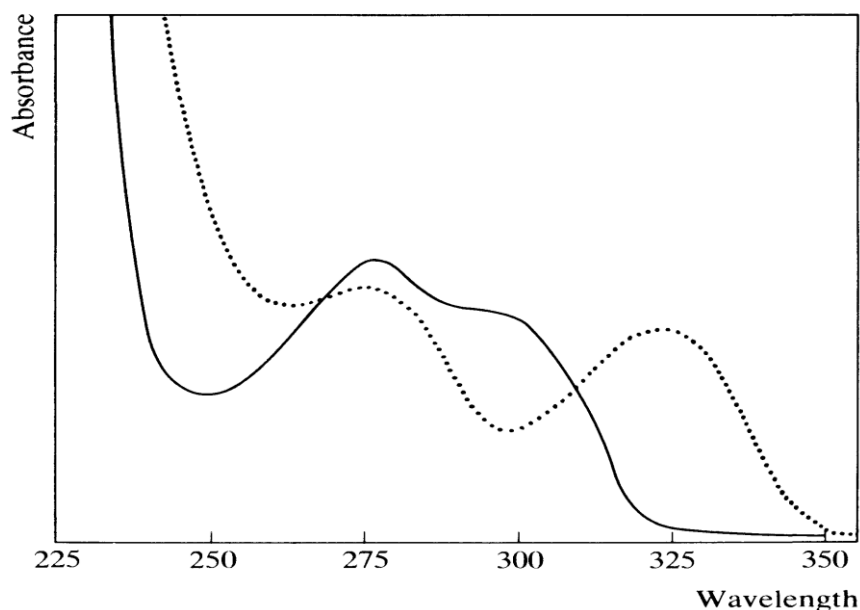
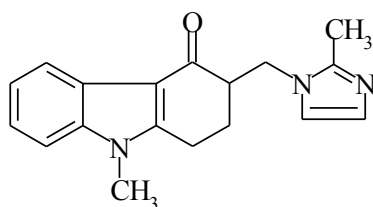


Рис. 9. УФ-спектр серотонина

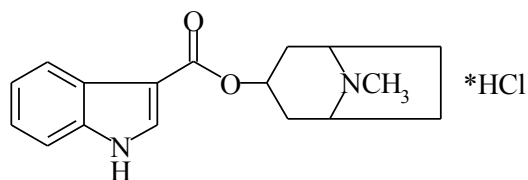
Характеристические полосы в ИК-спектре: 1627, 1582, 1225, 1195, 1105, 720 cm^{-1} .

Ондансетрон (зофран) – противорвотный препарат, действие которого основано на блокировании периферических и центральных серотониновых (5-НТ₃) рецепторов. Применяют при рвоте, связанной с химио- или лучевой терапией злокачественных новообразований.

Подлинность ондансетрона гидрохлорида устанавливают сравнением ИК-спектров со стандартным образцом, а также методом ВЭЖХ по времени



ондансетрон

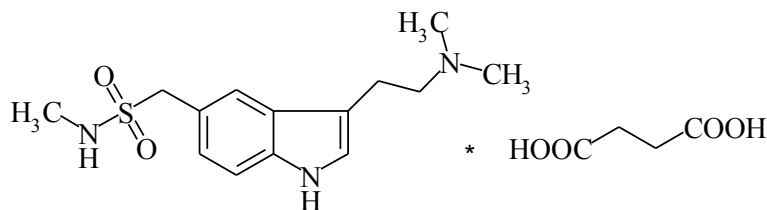


трописетрон

удерживания и характеру основных пиков. УФ-спектр поглощения в этаноле должен иметь максимумы при 246, 264 и 303 нм.

Трописетрон (навобан) – препарат аналогичного фармакологического действия и области применения. УФ-спектр 0.002 % раствора трописетрона в 0.01 М спиртовом растворе HCl должен иметь максимум поглощения при 229 нм, широкий максимум в интервале 281-288, два минимума при 223 и 260 и плечо в интервале 239-250 нм.

Суматриптан (имигран) – синтетическое производное триптамина, разработанное в 1989 г. в поисках специфического антимигренового средства. Препарат является селективным агонистом 5-HT_{1D} –рецепторов, стимуляция которых уменьшает пульсацию мозговых сосудов и связанную с этим головную боль.

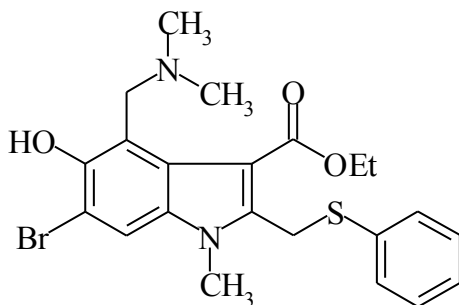


суматриптан

Применяется для купирования приступов мигрени. Уменьшает также тошноту, рвоту, фотофобию. Используется в виде сукцината.

Для испытания подлинности препарата используют УФ- и ИК-спектрометрию.

Арбидол – синтетический противовирусный препарат, эффективный против вирусов гриппа А и В. Обладает интерферониндуцирующей и иммуностимулирующей активностью.



арбидол

Арбидол дает цветную реакцию на наличие третичного азота. При нагревании над пламенем сухой смеси арбидола и лимонной кислоты с уксусным ангидридом возникает красно-коричневое окрашивание. После нагревания арбидола со смесью для спекания остаток растворяют в воде, фильтруют

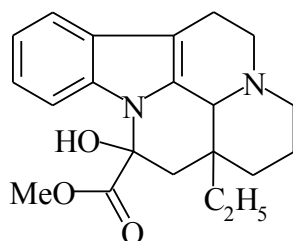
и выполняют реакции на бромиды и сульфаты, образовавшиеся за счет наличия в молекуле арбидола атомов брома и серы:



УФ-спектр раствора арбидола в 0.01 М спиртовом растворе HCl должен иметь 3 максимума поглощения: при 224, 257 и 315 нм.

Количественное определение арбидола, серотонина адипината, трописетрона выполняют методом неводного титрования. Растворителем служат уксусная или муравьиная кислоты, титрантом является 0.1 М р-р хлорной кислоты.

Винпоцетин (кавинтон) – полусинтетическое производное алкалоида винкамина, содержащегося в растении барвинке. Препарат избирательно расширяет сосуды головного мозга, улучшает кровоснабжение ишемизированных областей мозга. Улучшает микроциркуляцию, тормозит агрегацию тромбоцитов, уменьшает повышенную вязкость крови. Вызывает усиление кровотока и улучшение снабжения мозга кислородом. Ингибируя фосфодиэстеразу, препарат способствует накоплению в тканях циклического АМФ; повышается также концентрация в тканях АТФ. Препарат способствует повышению содержания катехоламинов в тканях головного мозга.



винпоцетин

Винпоцетин применяют для лечения неврологических и психических нарушений, связанных с расстройствами мозгового кровообращения (после перенесенного инсульта, посттравматических, склеротического происхождения); при расстройствах памяти, головокружениях, афазии и др.; при гипертонической энцефалопатии, при вазовегетативных симптомах в климактерическом периоде и др. Применяется также в офтальмологической практике.

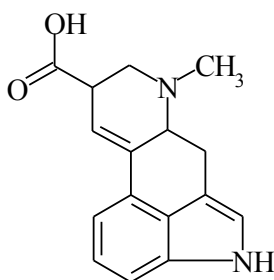
УФ-спектр раствора винпоцетина в метаноле должен иметь максимумы поглощения при 202, 229, 274 и 314 нм.

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1720, 1630, 1607 см⁻¹

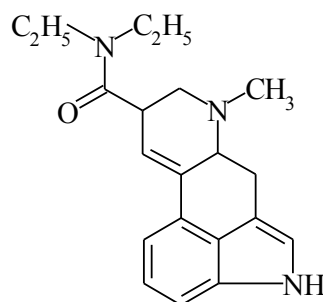
Количественное содержание винпоцетина и содержащихся в нем примесей (аповинкамин, этилвинкаминат) определяют методом ВЭЖХ. Количественное определение винпоцетина в таблетках выполняют спектрофотометрически при длине волны 314 нм в этаноле.

Алкалоиды спорыньи

Спорынья (маточные рожки) – дикорастущее растение, паразитирующее на ржи. Содержит целый ряд «эрголиновых» алкалоидов, в основе химического строения которых лежит D-лизергиновая кислота (6-метилэрголин). Эрголиновые алкалоиды оказывают сложное воздействие на организм. Так, диметиламид лизергиновой кислоты, известный под аббревиатурой ЛСД, является сильным галлюциногеном.

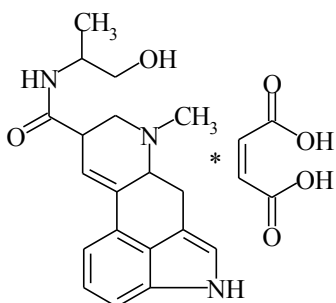


лизергиновая кислота

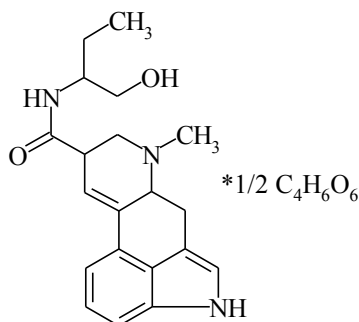


ЛСД

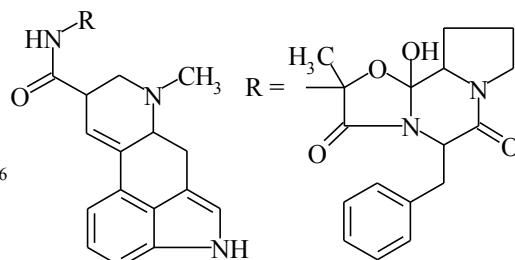
Одной из характерных особенностей алкалоидов спорыньи является стимулирующее действие на мускулатуру матки. Так, **эргометрин** (в виде малеата), **метилэргометрин** (в виде гидротартрата), **эрготамин** применяются при атонии матки и маточных кровотечениях.



эргометрин



метилэргометрин



эрготамин

У дигидрированных производных алкалоидов значительно более выражена способность блокировать α -адренорецепторы, что приводит к расширению периферических сосудов и снижению артериального давления. В то же время негидрированные алкалоиды спорыньи оказывают прямое сосудосуживающее действие.

Для испытания подлинности эргоалкалоидов и их производных используют различные методы: ИК-, УФ-спектрометрию, ВЭЖХ, ТСХ, ПМР. Количественное определение проводят методом неводного титрования 0.1 М раствором хлорной кислоты в среде ледяной уксусной кислоты или ее смеси с уксусным ангидридом.

Эргометрин:

Характеристические полосы в УФ-спектре: водная кислая среда 316 нм, щелочная 310 нм (рис. 10).

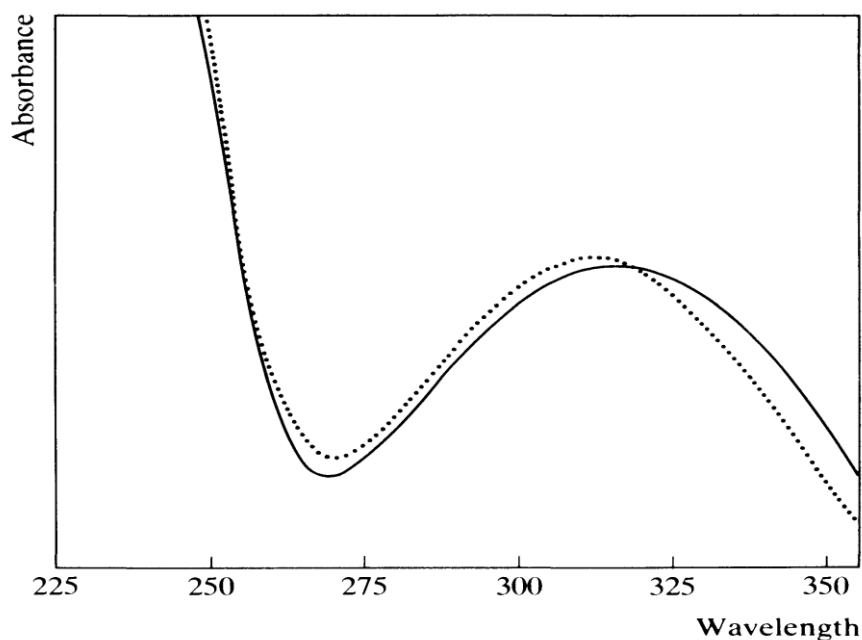


Рис. 10. УФ-спектр эргометрин

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1634, 1541, 1212, 1044, 754, 748 см^{-1} (рис. 11).

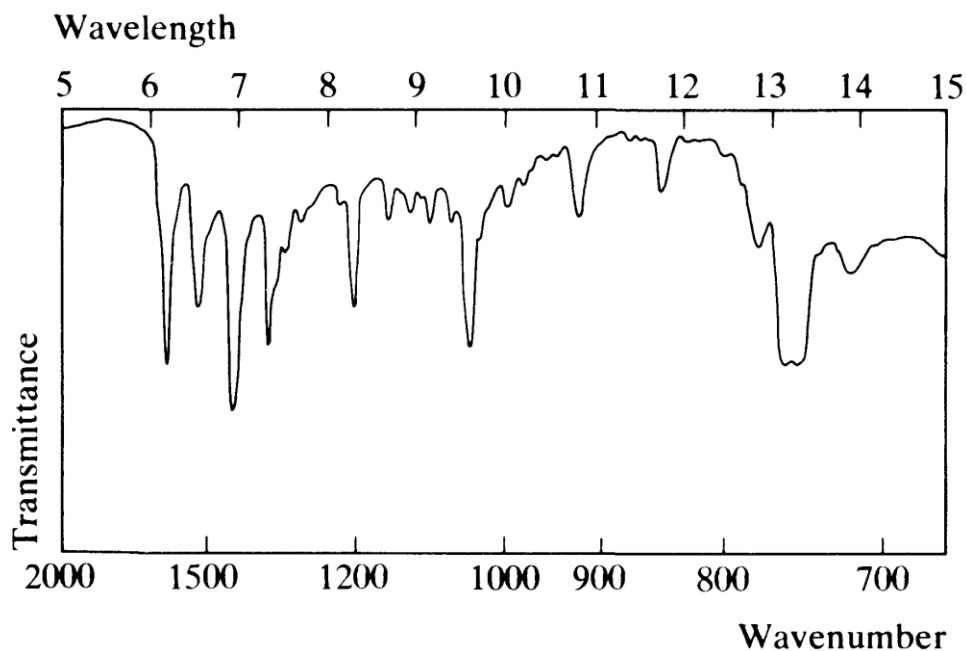


Рис. 11. ИК-спектр эргометрин

Характеристические пики в масс-спектре (m/z): 325, 221, 207, 196, 181, 72, 55.

Метилэргометрин:

Характеристические полосы в УФ-спектре: водная кислота 313 нм, водная щелочь 310 нм (рис. 12).

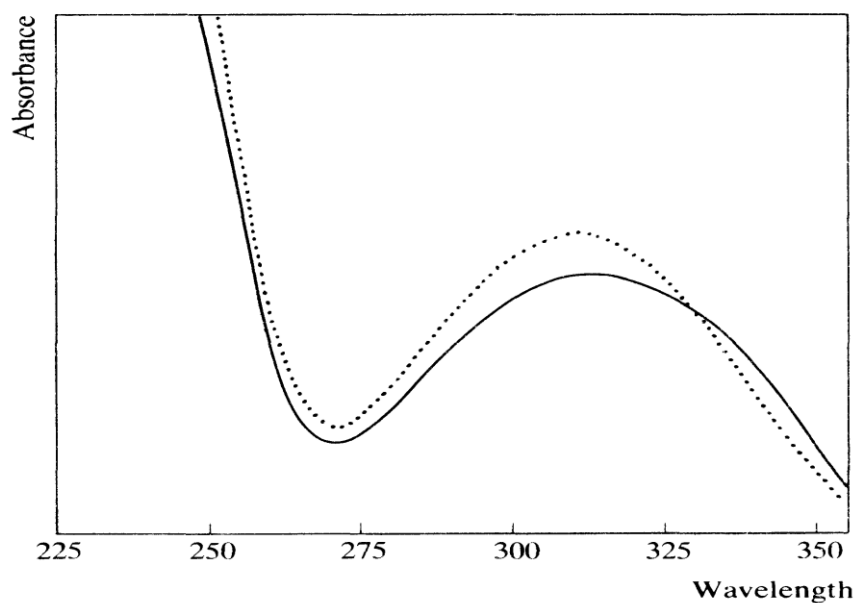


Рис. 12. УФ-спектр метилэргометрина

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1650, 1620, 1580, 1490, 1103, 1065 см^{-1} (рис. 13).

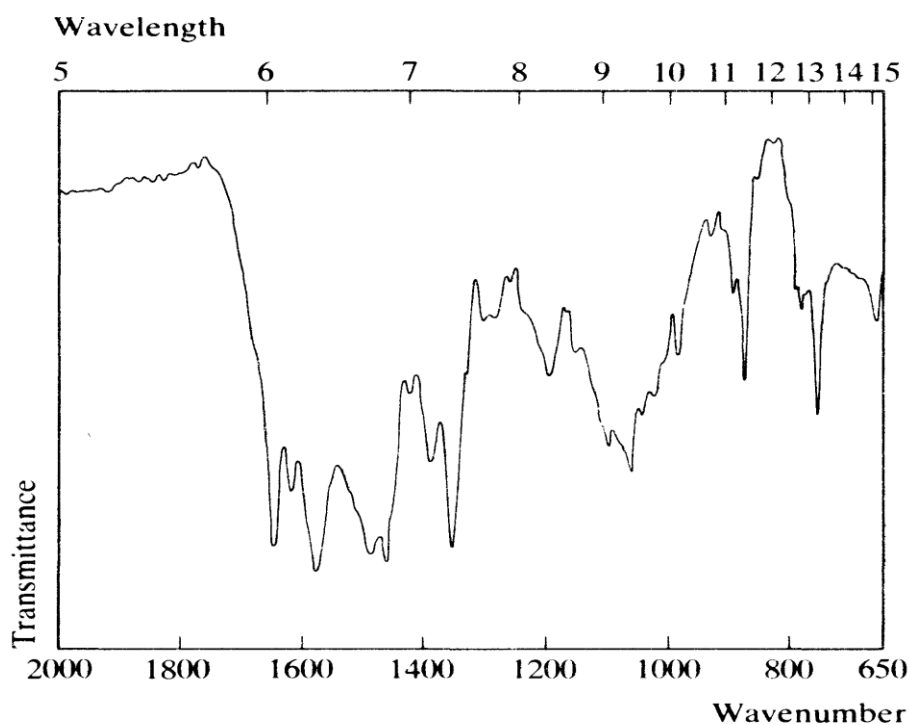


Рис. 13. ИК-спектр метилэргометрина

Характеристические пики в масс-спектре (m/z): 339, 223, 222, 221, 207, 196, 181, 72.

Эрготамин

Характеристические полосы в УФ-спектре: водная кислота 316 нм, водная щелочь 310 нм (рис. 14).

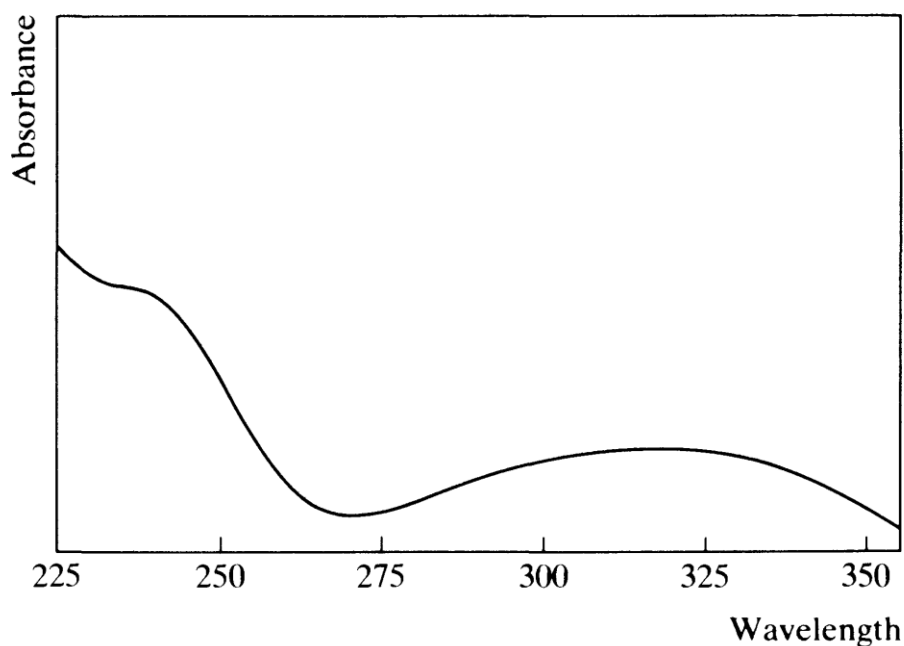


Рис. 14. УФ-спектр эрготамина

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1712, 1631, 1208, 1160, 1136, 750 cm^{-1} (рис. 15)

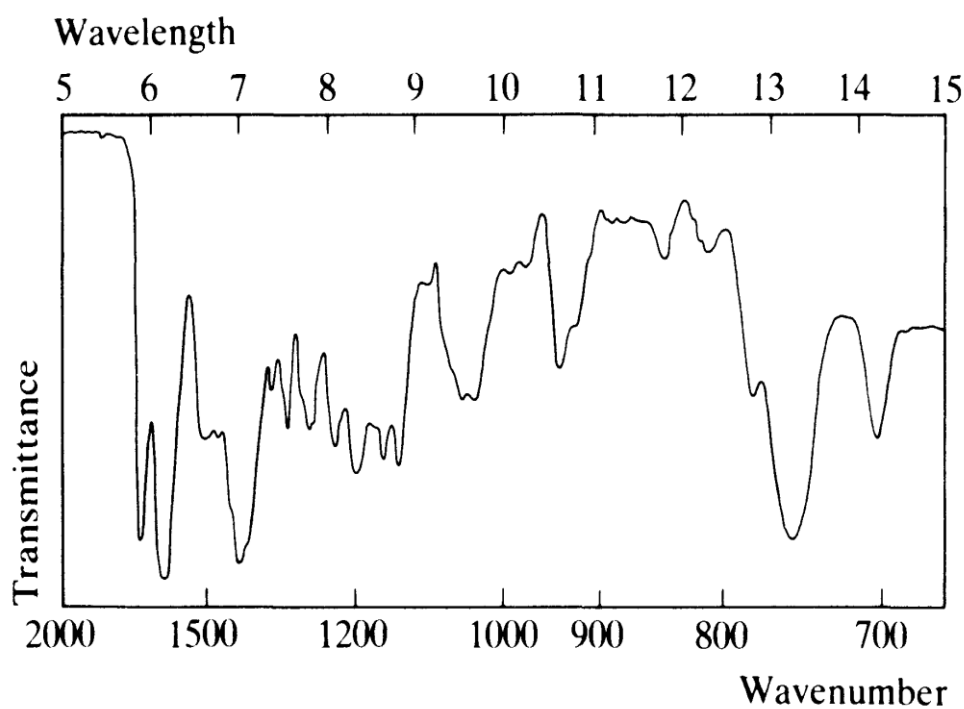
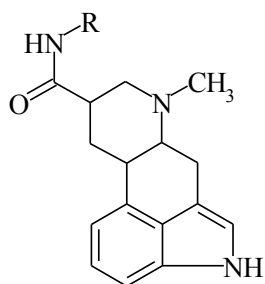


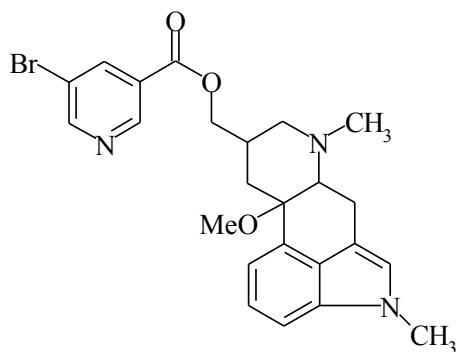
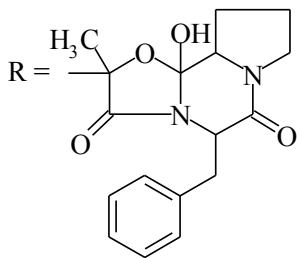
Рис. 15. ИК-спектр эрготамина

Характеристические пики в масс-спектре (m/z): 244, 153, 125, 91, 70, 44, 41, 40.

Дигидроэрготамин - α -адреноблокатор, действуют на α_1 - и α_2 -адренорецепторы. Применяется при мигрени, болезни Рейно, нарушениях периферического кровообращения.



дигидроэрготамин

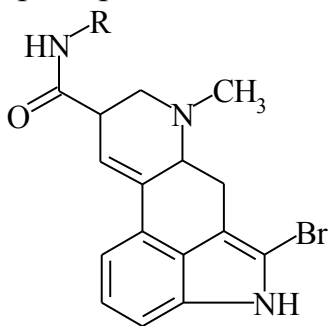


ницерголин

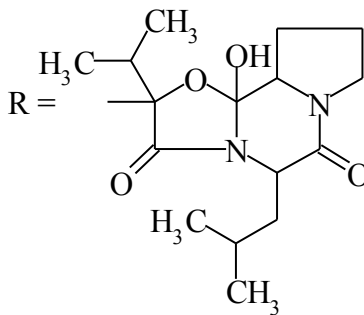
Ницерголин – полусинтетический аналог алкалоидов спорыньи, содержащий, помимо эрголинового ядра, бромзамещенный остаток никотиновой кислоты. Подобно дигидрированным производным алкалоидов спорыньи, ницерголин оказывает α -адреноблокирующее действие, а также обладает миотропной спазмолитической активностью, особенно выраженной в отношении сосудов мозга и периферических сосудов, что может быть связано с наличием в его молекуле остатка никотиновой кислоты.

Применяется при острых и хронических мозговых сосудистых расстройствах (церебральный атеросклероз, тромбоз сосудов мозга), мигрени, вертиго, расстройствах периферического кровообращения.

Бромокриптин (парлодел) – 2-бромэргокриптин, является полусинтетическим производным природного алкалоида спорыньи – эргокриптина, получаемый бромированием последнего



бромокриптин



Бромокриптин – дофаминомиметик, является агонистом дофаминовых D_2 -рецепторов. Оказывает гипотензивное действие, снижает содержание в крови катехоламинов. В отличие от препаратов спорыньи, не оказывает «маточного» (окситоического) действия. Наоборот, он угнетает сокращения матки. Бромокриптин применяется для подавления послеродовой лактации, восстановления менструального цикла. Кроме того, бромокриптин обладает выраженной антипаркинсонической активностью и используется для лечения паркинсонизма.

Характеристические полосы в УФ-спектре: водная кислая среда 306 нм, щелочная 239, 300 нм.

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1715, 1660, 1633, 1217, 1170, 1045 см^{-1} (рис. 16).

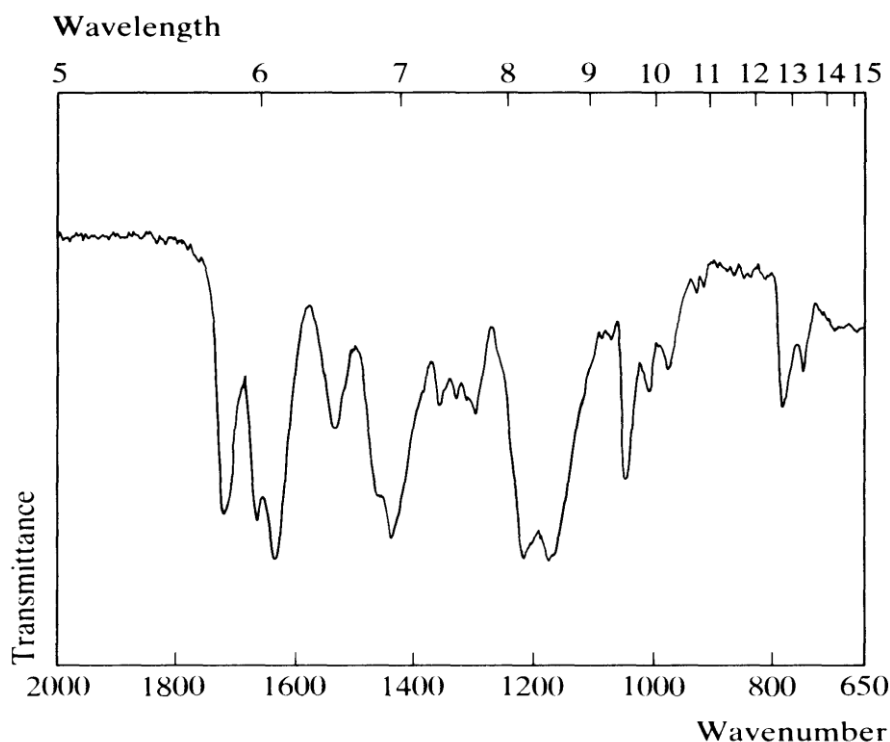
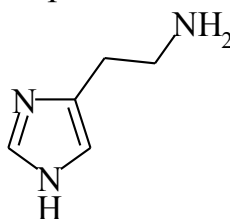


Рис. 16. ИК-спектр бромокриптина
Характеристические пики в масс-спектре (m/z): 209, 195, 154, 86, 71, 70, 43.

2.4 Производные имидазола и бензимидазола

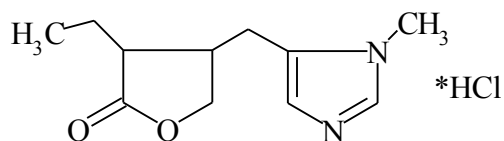
Гистамин – 4-(2-аминоэтил)-имидазол - биогенный амин, обладающий высокой активностью. В физиологических концентрациях он необходим для нормального функционирования организма. В больших концентрациях вызывает ряд эффектов – расширение капилляров и повышение их проницаемости, что приводит к падению артериального давления, повышение тонуса гладких мышц, возникновение аллергических заболеваний и пр.



гистамин

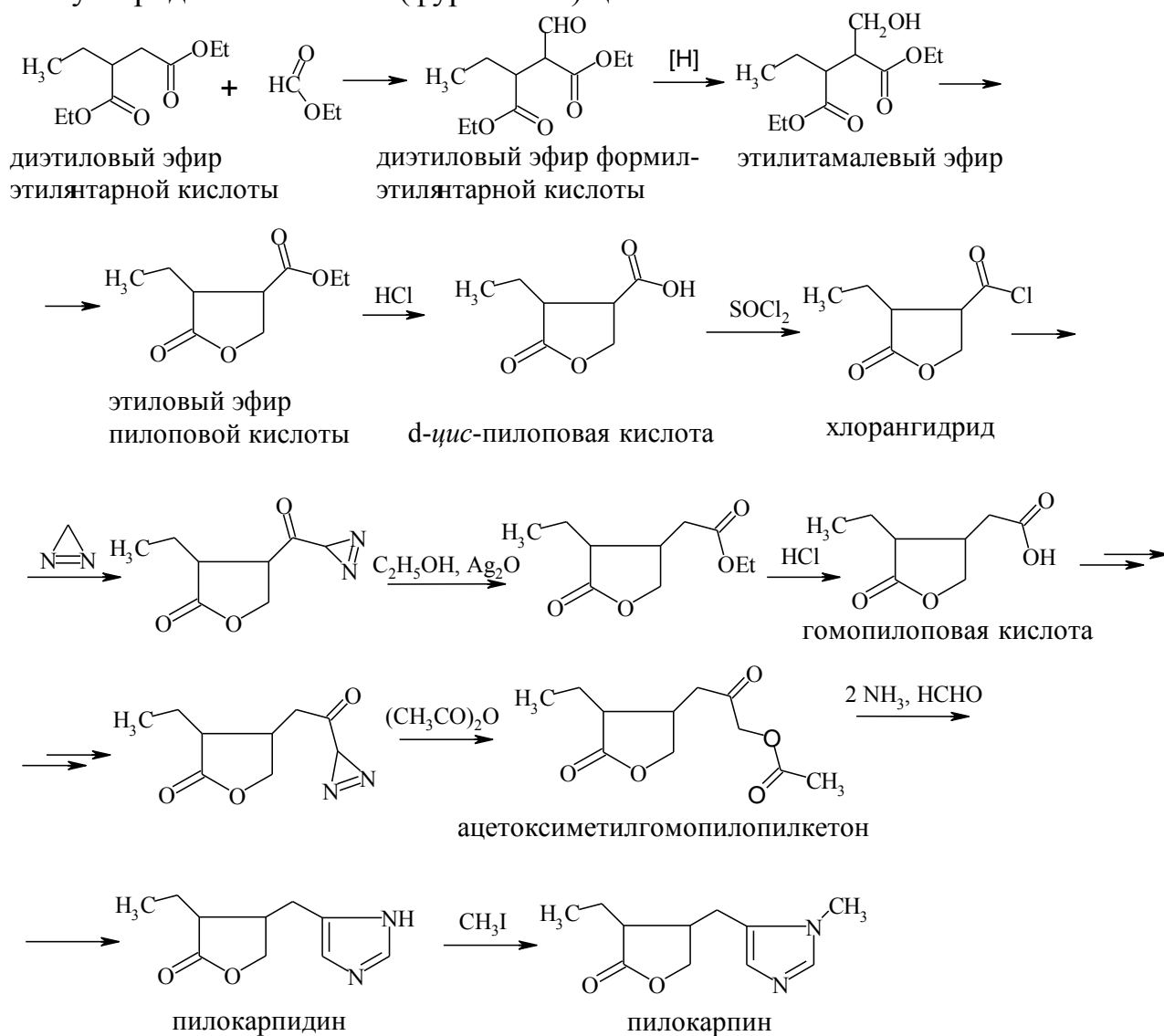
Различают три типа гистаминовых рецепторов: H_1 , H_2 и H_3 -рецепторы. Стимуляция H_1 -рецепторов вызывает спастическое сокращение бронхов и мускулатуры кишечника. Стимуляция H_2 -рецепторов – это усиление секреции желудочных желез, участие в регуляции тонуса гладких мышц матки, кишечника, сосудов. H_1 и H_2 -рецепторы играют роль в развитии аллергических и иммунных реакций. Стимуляция H_3 -рецепторов обеспечивает центральное действие гистамина.

Пилокарпин – α -этил- β -(1-метилимидазолил-5-метил)- γ -бутиролактон - алкалоид, добываемый из растения *Pilocarpus pinnatifolius* Jaborandi, произрастающего в Бразилии.



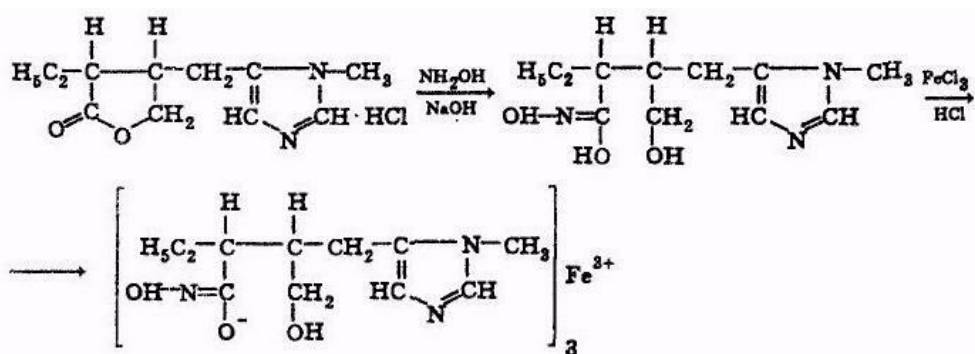
пилокарпин

Пилокарпин возбуждает периферические м-холинорецепторы, вызывает усиление секреции пищеварительных и бронхиальных желез, сужение зрачка, повышение тонуса гладких мышц бронхов, кишечника, желчного и мочевого пузыря, матки. Применяется в офтальмологической практике для снижения внутриглазного давления при глаукоме, для улучшения трофики глаза и пр. Для молекулы пилокарпина характерно сложное сочетание оптической и геометрической изомерии, связанной с наличием двух асимметрических атомов углерода в лактонном (фурановом) цикле.

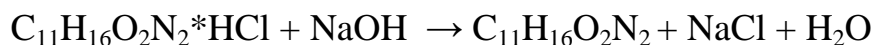


Геометрическая изомерия обуславливает возможность *цис*- и *транс*- пространственного расположения замещающих групп, а оптическая – наличие оптических антиподов. Успешный синтез пилокарпина впервые осуществлен в нашей стране в 1933 г. Н.А. Преображенским. Синтез основан на постепенном наращивании молекулы, начиная с лактонной ее части. При этом уже на первых этапах выделяется необходимый изомер исходного продукта (пилоповой кислоты) – *d-цис*-, все последующие стадии ведутся только с одним изомером. Синтез начинается с диэтилового эфира этилянтарной кислоты, который ацилируют по метиленовой группе этилформиатом, после чего восстанавливают альдегидную группу до спиртовой. Полученный этиллитамалевый эфир подвергают внутримолекулярному ацилированию (за счет спиртовой и одной из сложноэфирных групп), получая необходимый изомер пилоповой кислоты. Далее ее боковую цепь наращивают в несколько приемов, действуя хлористым тионилем и диазометаном, затем уксусным ангидридом. Наконец, замыкают имидазольный цикл действием двух эквивалентов аммиака и формальдегида.

Гидрохлорид пилокарпина легко растворим в воде и спирте, нерастворим в эфире и хлороформе. Подлинность пилокарпина гидрохлорида по ГФ устанавливают по наличию хлорид-иона. Второе испытание основано на выполнении реакции образования надхромовых кислот в присутствии пилокарпина. Бензольное извлечение приобретает сине-фиолетовую окраску (в отсутствие пилокарпина окрашенный продукт бензолом не извлекается). Наличие бутиролактона в молекуле пилокарпина можно подтвердить с помощью реакции образования гидроксамовой кислоты, которая с хлоридом железа (III) образует соль, окрашенную в фиолетово-красный цвет:



Более специфична для пилокарпина цветная реакция с нитропруссидом натрия. В щелочной среде образуется вишневое окрашивание, не исчезающее при добавлении избытка соляной кислоты. На основе этой реакции разработан способ фотоколориметрического определения пилокарпина в 1%-ных водных растворах, в том числе дифференциальным методом. Количественное определение пилокарпина гидрохлорида по ГФ выполняют, подобно другим гидрохлоридам алкалоидов, методом титрования в неводных растворителях или используя метод нейтрализации (в спиртовом растворе) по связанной соляной кислоте:



Количественно определить пилокарпина гидрохлорид можно методом УФ-спектрофотометрии. В качестве растворителя используют 0,01 М раствор соляной кислоты. Анализ выполняют при длине волны 215 нм (удельный показатель поглощения 223,7).

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1752, 1505, 1168, 1104, 1020, 660 cm^{-1} (рис. 17).

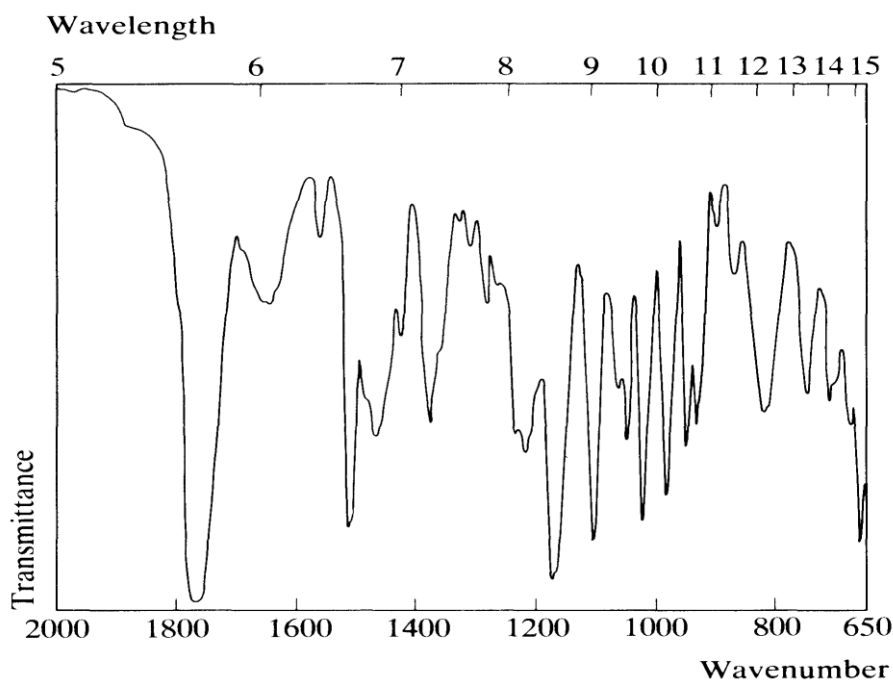
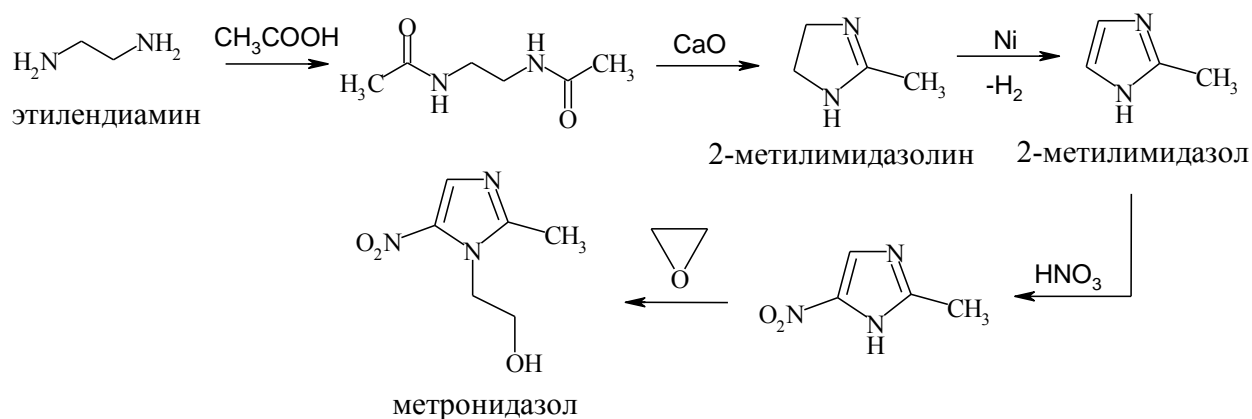


Рис. 17. ИК-спектр пилокарпина

Характеристические пики в масс-спектре (m/z): 208, 109, 96, 95, 54, 42, 41, 39.

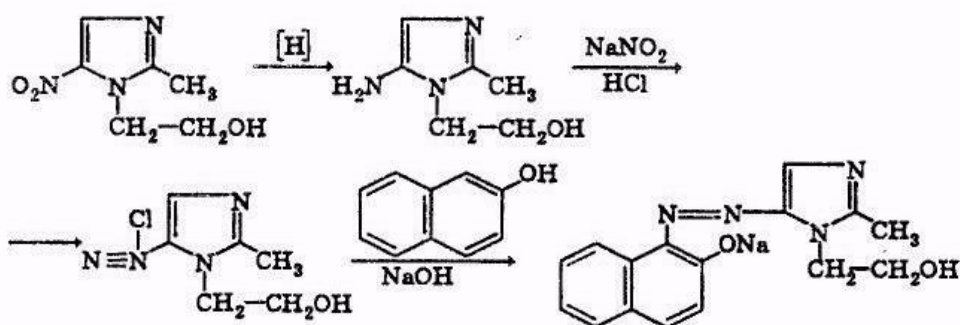
Метронидазол (1-(β-оксиэтил)-2-метил-5-нитроимидазол) используют как противоалкогольное средство и для лечения трихомонадоза.



Исходным веществом для его синтеза является этилендиамин, который ацилируют уксусной кислотой, получая диацетилпроизводное. Циклизация его с помощью оксида кальция приводит к 2-метилимидазолину, который дегид-

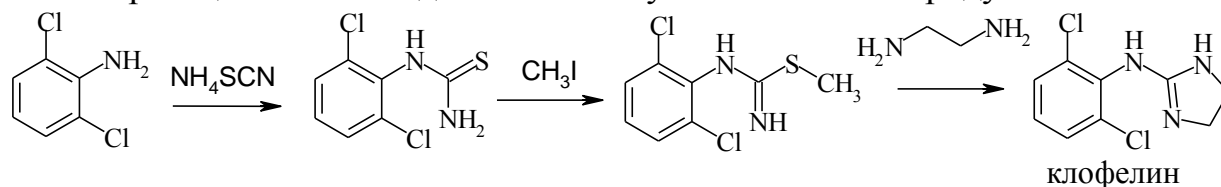
рируют, а затем нитруют, получая 2-метил-5-нитроимидазол. Реакцией последнего с оксираном синтезируют конечный продукт.

Для испытания подлинности производных имидазола и имидазолина используют УФ-спектрофотометрию. Так, 0,001%-ный спиртовой раствор метронидазола имеет максимум светопоглощения при длине волны 312 нм. При нагревании смеси метронидазола с 4%-ным раствором гидроксида натрия появляется интенсивная красно-фиолетовая окраска, которая при добавлении соляной кислоты переходит в желтую, а при последующем добавлении раствора щелочи возникает снова. Подлинность метронидазола устанавливают по образованию пикрата, температура плавления которого должна быть 148-153°C. Нитрогруппу в метронидазоле можно обнаружить (после восстановления до аминогруппы) с помощью реакции азосочетания:



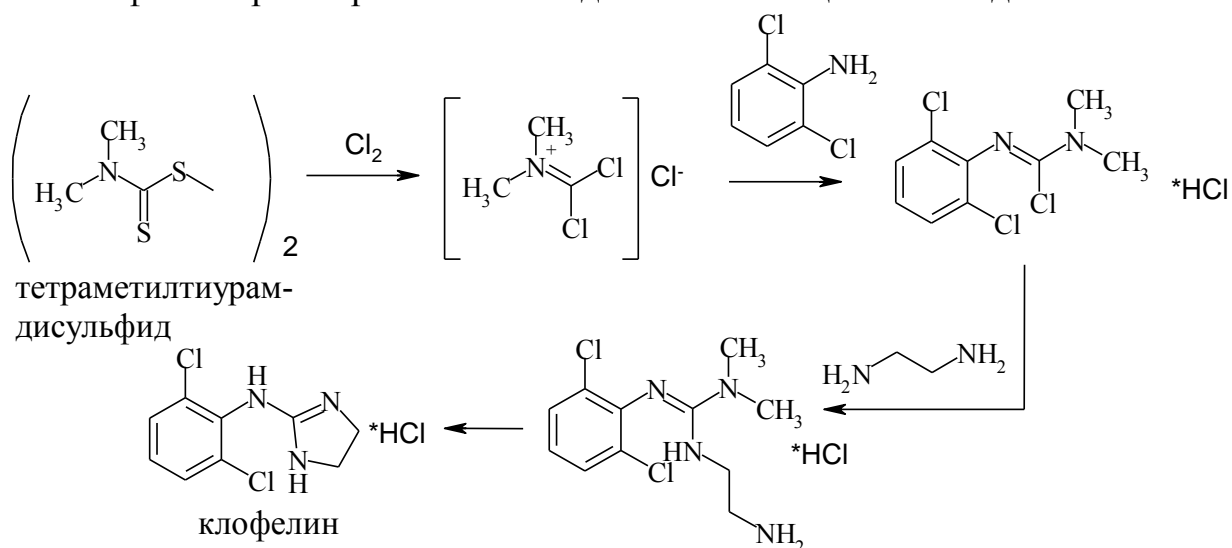
Кроме β -нафтола в качестве азосоставляющего компонента используют фенол, тимол, 8-оксихинолин, бензидин. Известна цветная реакция метронидазола, основанная на гидрировании водородом (цинковой пылью в кислой среде) и последующем взаимодействии с *n*-диметиламинобензальдегидом. Обе указанные цветные реакции используют для фотоколориметрического и спектрофотометрического количественного определения препарата в готовых лекарственных формах. Гидрированный метронидазол образует также окрашенные продукты с фурфуролом, бензальдегидом, ванилином, салициловым альдегидом. Идентифицировать метронидазол можно по ИК-спектру

Клофелин (клонидин), 2-(2,6-дихлорфениламино)имидазолин синтезируют исходя из 2,6-дихлоранилина, взаимодействием которого с роданидом аммония получают арилтиомочевину. Метилированием последней и дальнейшей реакцией с этилендиамином получают искомый продукт.



Оригинальный метод синтеза клофелина, разработанный Р.Г. Глушковым, В.Г. Граником основан на использовании в качестве исходного продукта тетраметилтиурамдисульфида. Обработкой хлором его переводят в дихлорметилениммонийхлорид, который конденсируют с 2,6-дихлоранилином. Этим

производным кватернизируют этилендиамин и образовавшуюся соль циклизуют в клофелин при нагревании от 20 до 100 °С с отщеплением диметиламина.



Клофелин относится к числу гипотензивных средств и применяется при гипертониях разных форм в очень малых дозах.

Клофелин в отличие от других препаратов этой группы является гидрохлоридом, поэтому дает положительную реакцию на хлориды. Подлинность клофелина можно также установить используя реактив Драгендорфа, раствор ванадата аммония в концентрированной серной кислоте, цветную реакцию с нитропруссидом натрия в щелочной среде. УФ-спектр 0,02%-ного водного раствора клофелина имеет два максимума светопоглощения при 272 ± 2 нм и при 280 ± 2 нм. Для более достоверного установления подлинности клофелина снимают также дифференциальный УФ-спектр поглощения щелочного раствора препарата по отношению к кислому раствору. Он должен иметь максимум светопоглощения при 250 ± 2 нм (рис. 18).

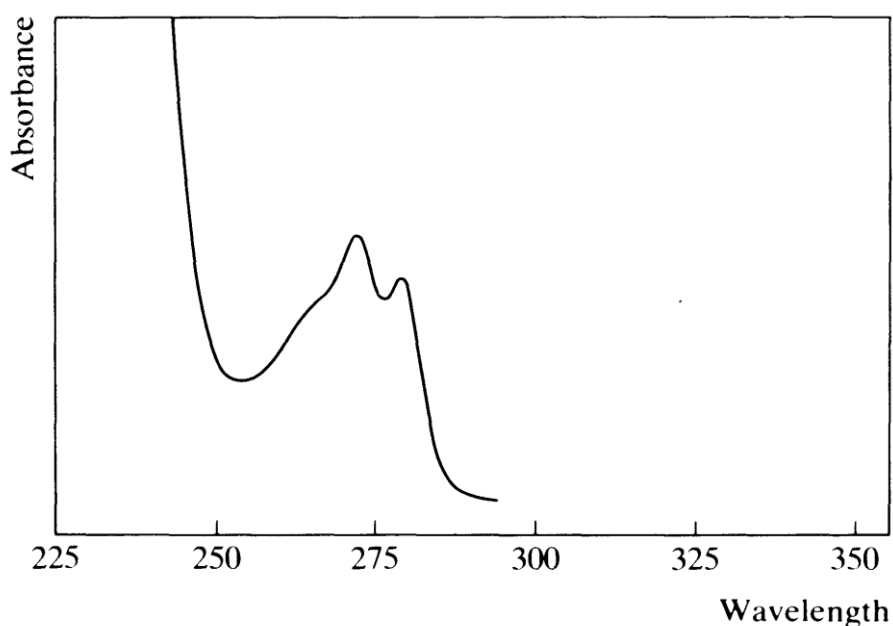


Рис. 18. УФ-спектр клофелина

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1653, 1610, 1568, 1295, 795, 778 cm^{-1} (рис. 19).

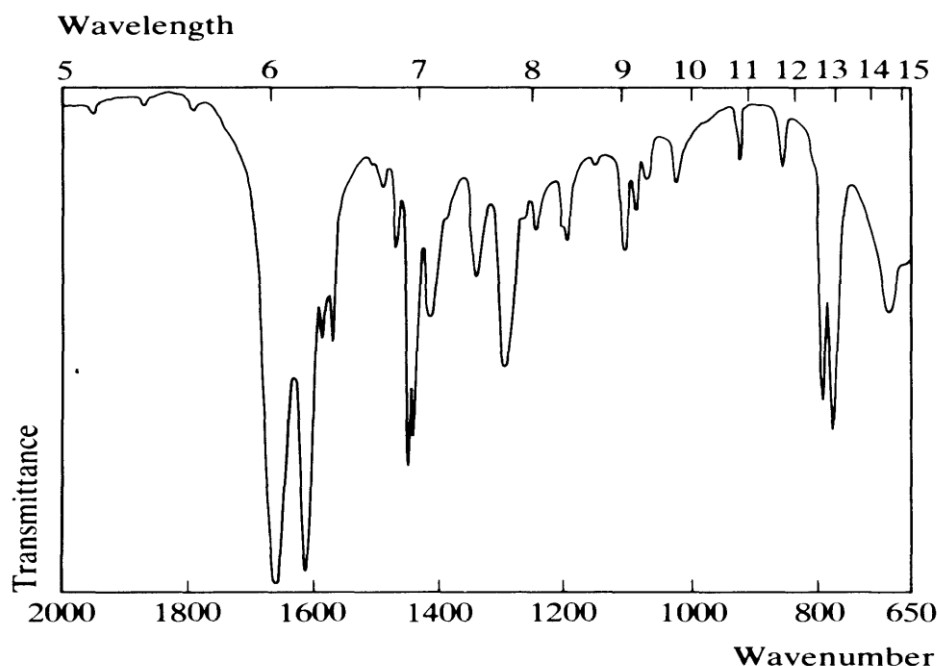
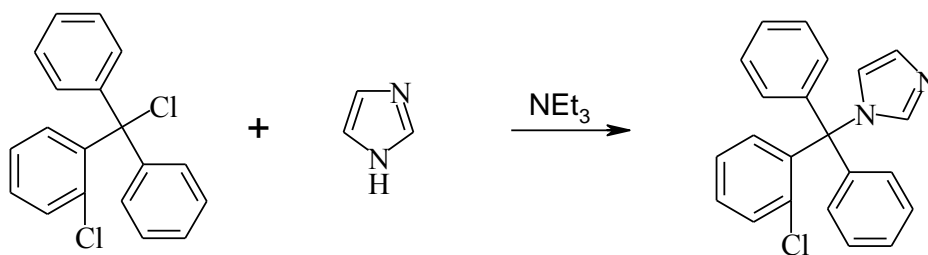


Рис. 19. ИК-спектр клофелина

Характеристические пики в масс-спектре (m/z): 231, 230, 229, 200, 194, 174, 172, 30.

Клотримазол относится к группе противогрибковых препаратов. Получают прямым алкилированием имидазола 2-хлортрифенилметилхлоридом в присутствии триэтиламина в качестве акцептора хлороводорода.



2-хлортрифенилметилхлорид

клотримазол

Подлинность препарат устанавливают методом ТСХ по совпадению величины R_f со стандартным образцом. В лекарственных формах ФС рекомендует определять клотримазол титриметрически с использованием титранта – 0.004 М р-ра лаурилсульфата. Титруют в присутствии хлороформа с индикатором диметилловым желтым до ярко-розового окрашивания хлороформного слоя. Характеристические полосы в УФ-спектре (метанол): 254, 260 нм (рис. 20). Характеристические полосы в ИК-спектре: 1205, 1075, 765, 752, 741, 708 cm^{-1} (рис. 21).

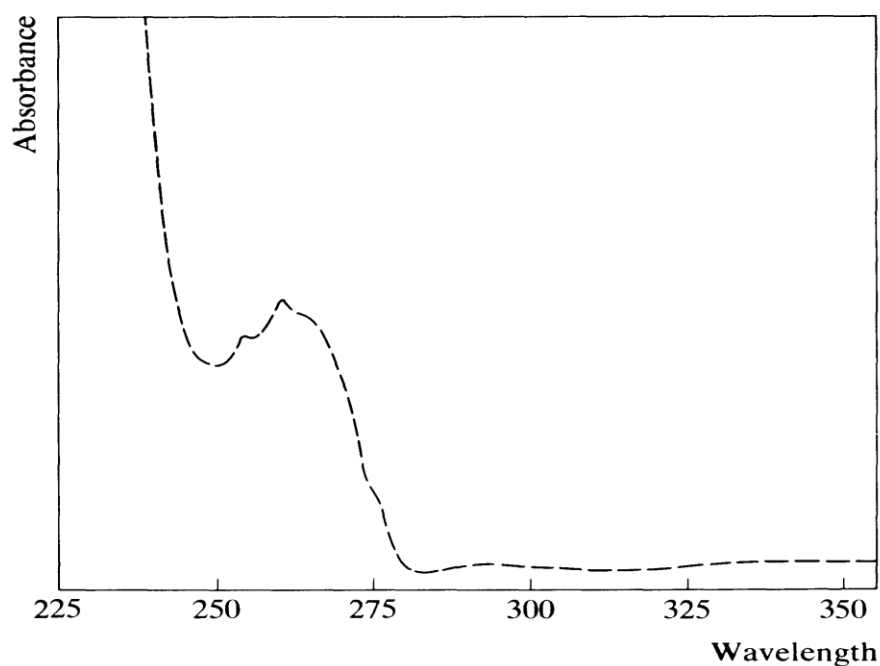


Рис. 20. УФ-спектр клотримазола

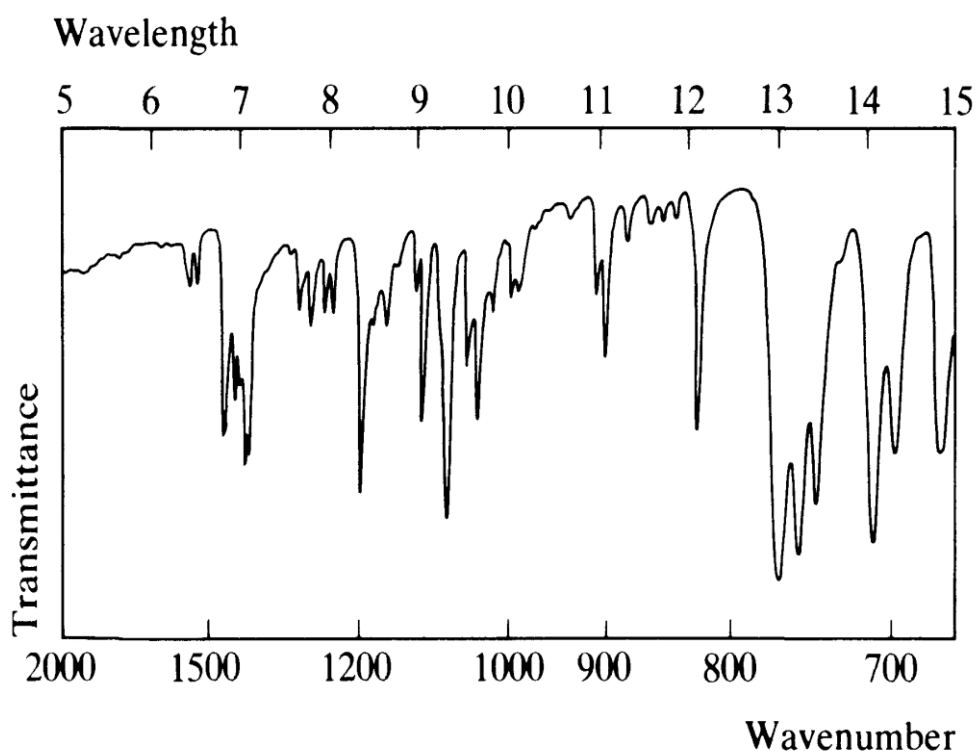
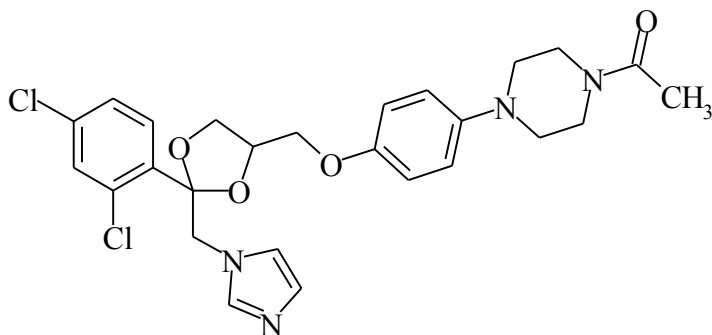


Рис. 21. ИК-спектр клотримазола

Характеристические пики в масс-спектре (m/z): 279, 278, 277, 242, 241, 240, 239, 165.

Кетоконазол (низорал) также можно рассматривать, как производное имидазола. Синтез его достаточно сложен. Кетоконазол имеет широкий спектр противогрибковой активности, включая многие кандидные инфекции. Обладает фунгицидной и фунгистатической активностью. Используется так-

же в составе шампуней при лечении плесневых микозов, себоррейного дерматита, перхоти.



кетоконазол

Подлинность препарат устанавливают методом ТСХ по совпадению величины R_f со стандартным образцом. Количественное определение проводят методом неводного титрования в смеси ледяной уксусной кислоты и метилэтилкетона (1:7).

Характеристические полосы в УФ-спектре: в кислой среде 269 нм, в щелочной 287 нм, в метаноле 244, 296 нм.

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1640, 1507, 1258, 1240, 1221, 1200 см^{-1} (рис. 22).

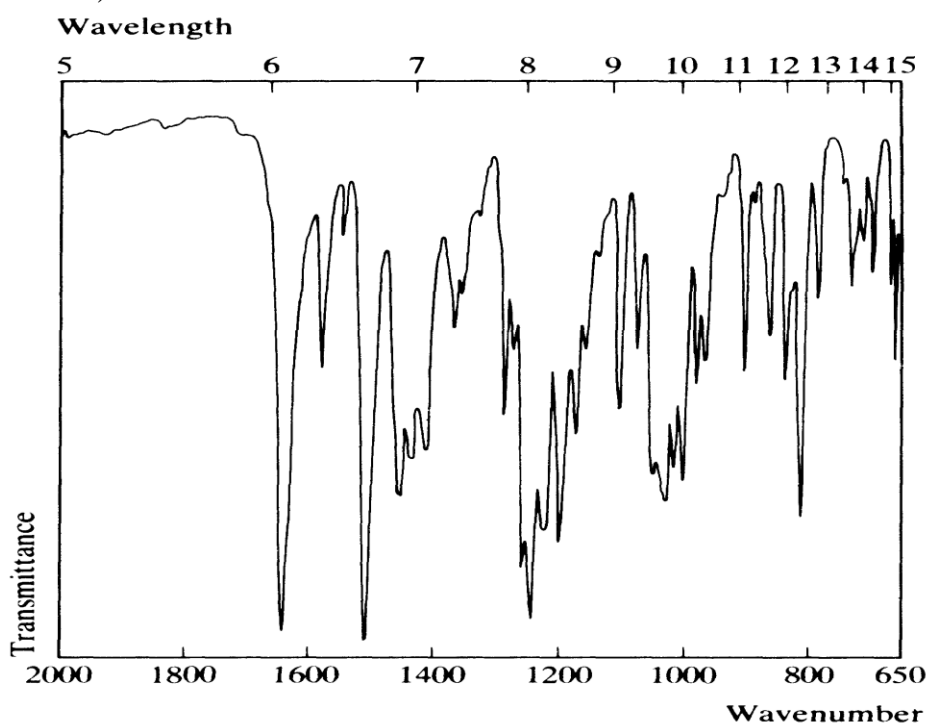
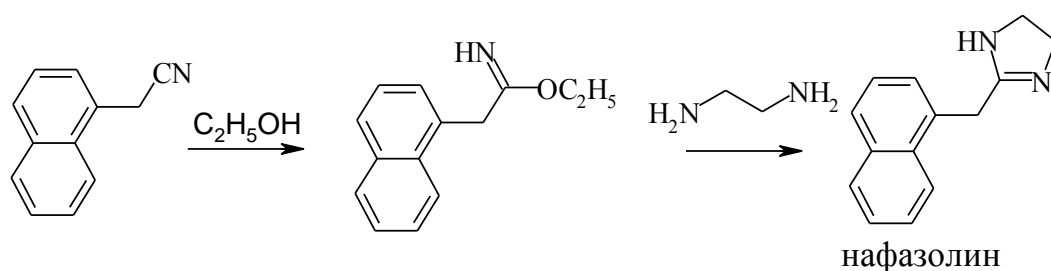


Рис. 22. ИК-спектр кетоконазола

Нафазолин (нафтизин, санорин) – 2-(1-нафтилметил)-2-имидазолин синтезируют исходя из (1-нафтил)-ацетонитрила, который взаимодействием с этанолом переводят в иминоэфир и далее подвергают гетероциклизации с этилендиамином в искомое производное имидазолина.



Нафазолин является α -адреномиметиком, вызывает сужение периферических сосудов, повышает артериальное давление, расширяет зрачок. Применяется при острых ринитах, связанных с простудой, аллергическими реакциями, воспалениями гайморовых полостей, остановки носовых кровотечений.

При действии бромной воды раствор нафазолина нитрата приобретает желтое окрашивание, которое при нагревании переходит в фиолетовое. С реактивом Марки раствор нафазолина нитрата приобретает серо-голубую окраску. После нагревания на водяной бане смеси водного раствора нафазолина нитрата с 1%-ным раствором ванадата аммония в концентрированной серной кислоте появляется ярко-зеленое окрашивание.

Характеристические полосы в УФ-спектре: водная кислота 271, 281, 288, 291 нм. Щелочной сдвиг отсутствует (рис. 23).

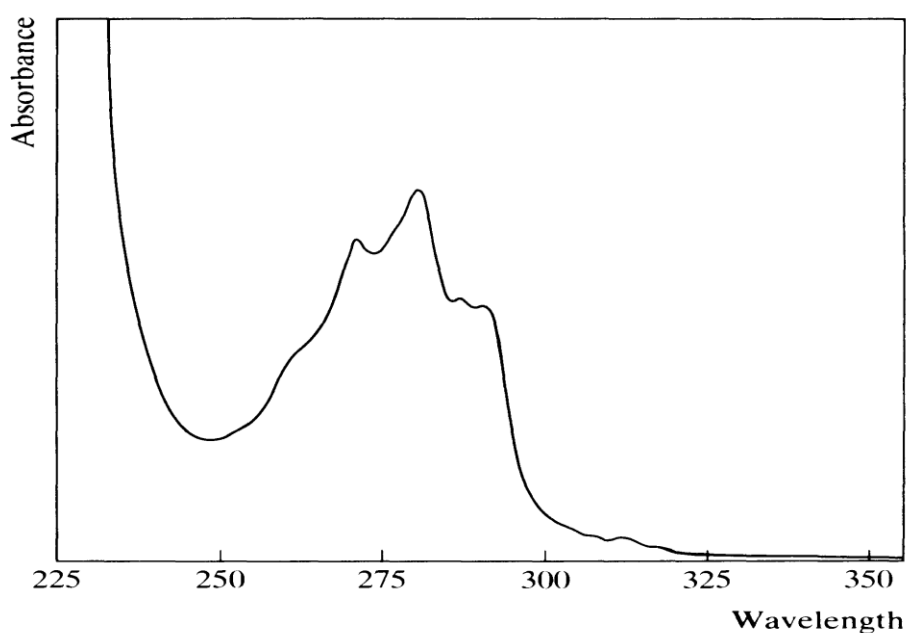


Рис. 23. УФ-спектр нафазолина

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1615, 1499, 1211, 800, 791, 780 cm^{-1} (рис. 24).

Характеристические пики в масс-спектре (m/z): 210, 209, 208, 181, 153, 141, 115, 46.

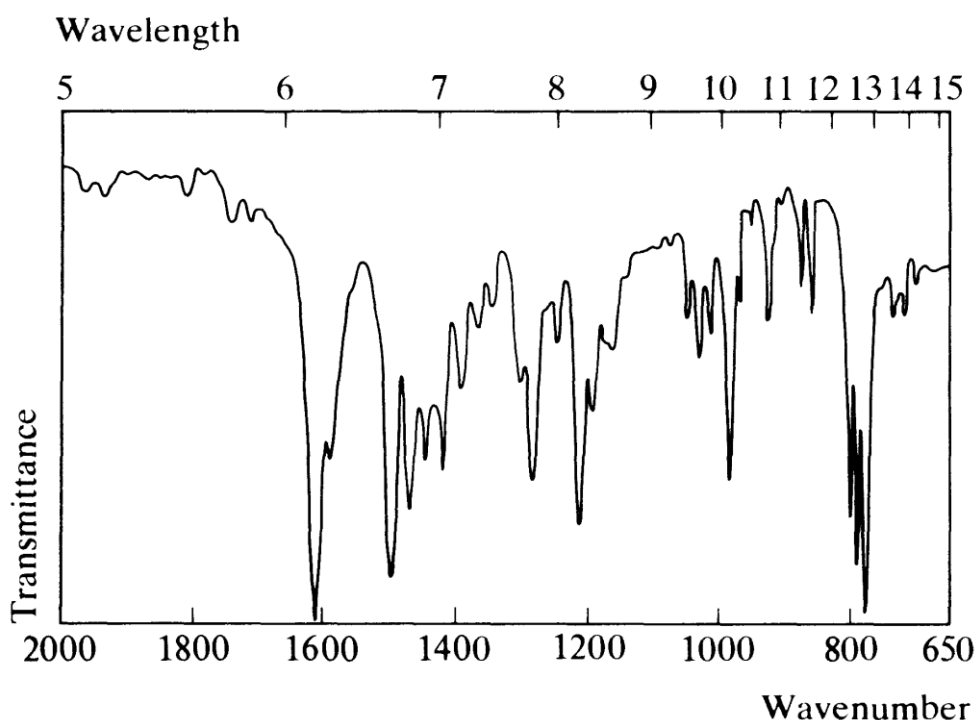
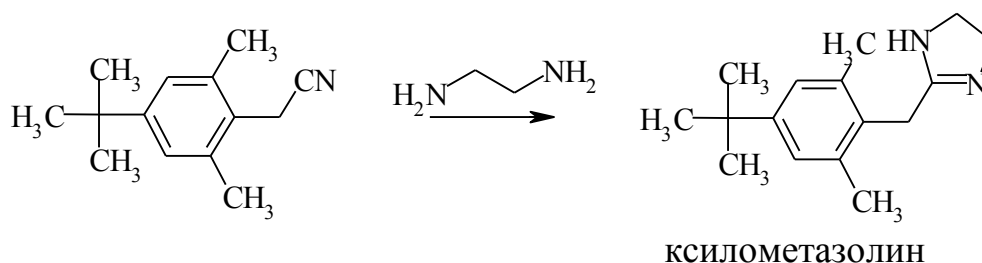


Рис. 24. ИК-спектр нафазолина

Ксилометазолин (галазолин) – 2-(4-*трет*-бутил-2,6-диметилбензил)-2-имидазолин по строению и свойствам близок к нафтизину. Получают в одну стадию – циклоконденсацией 4-*трет*-бутил-2,6-диметилбензилцианида с этилендиамином.



Применяется при ринитах, синуситах, гайморитах, сенном насморке и других аллергических заболеваниях полости рта и носа.

Подлинность препарат устанавливают методом ТСХ по совпадению величины R_f со стандартным образцом.

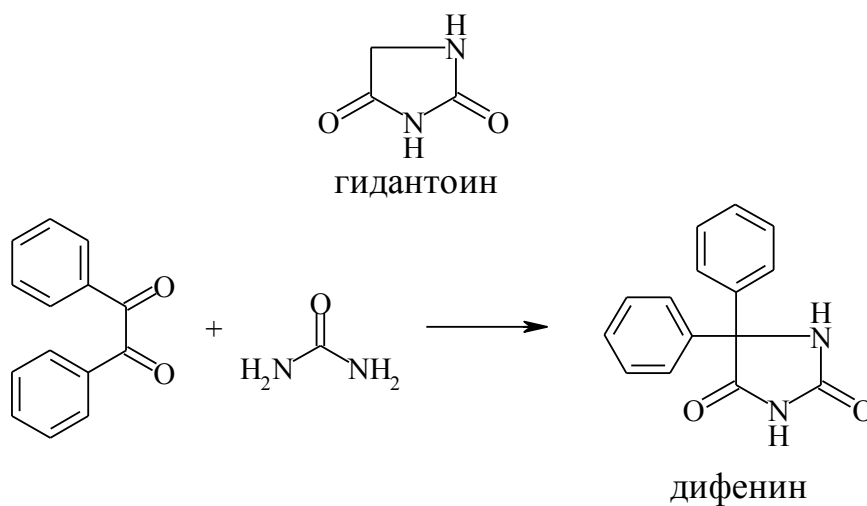
Характеристические полосы в УФ-спектре: (водная кислота) 265 нм.

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1602, 1298, 1253, 1237, 871, 800 см^{-1} . Характеристические пики в масс-спектре (m/z): 245, 244, 243, 230, 229, 173, 40.

К производным имидазола относится гидантоин – 2,4-диоксоимидазолин. Он входит в состав противосудорожных и противоэпилептических препаратов. Эпилепсия - хроническое заболевание, проявляющееся пароксизмальными приступами, обусловленными патологическим возбуждением церебральных нейронов. Эпилепсия сопровождается различной степенью нарушения сознания. Возбуждение генерируется в эпилептогенном очаге го-

ловного мозга, и когда оно охватывает оба полушария мозга, то начинаются припадки. Для лечения эпилепсии применяются различные препараты, в том числе барбитураты, бензодиазепины, а также гидантоины. Механизм действия гидантоинов окончательно не выяснен. Согласно одной из гипотез, гидантоины предупреждают высокочастотную активацию эпилептогенного очага, а также способствуют выведению из нервных клеток ионов Na^+ что снижает возбудимость нейронов и препятствует их активации при поступлении к ним импульсов из эпилептогенного очага.

Дифенин (фенитоин) - 5,5-дифенилимидазолидин-2,4-дион синтезируют непосредственным взаимодействием бензила с мочевиной.



По действию на ЦНС фенитоин можно считать отличным антиэпилептическим препаратом с незначительным седативным эффектом.

Лекарственная форма фенитоина представляет собой смесь 5,5-дифенилгидантоина и гидрокарбоната натрия NaHCO_3 . Подлинность можно установить, подкисляя фенитоин хлороводородной кислотой. Происходит выделение CO_2 и выпадает осадок 5,5-дифенилгидантоина с $T_{\text{пл}}$ 295 °С. Раствор фенитоина в метанольном растворе нитрата кобальта в присутствии пиперидина приобретает фиолетовое окрашивание. Фенитоин, растворенный в пиридине, после добавления сульфата меди образует комплексную медную соль, выпадающую в виде осадка голубого цвета. При выполнении этой реакции в аммиачной среде выпадает осадок розового цвета.

Для установления подлинности используются также спектральные методы.

Характеристические полосы в УФ-спектре: (метанол) 258, 264 нм.

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1774, 1740, 1720, 785, 748, 698 см^{-1} (рис. 25).

Характеристические пики в масс-спектре (m/z): 252, 223, 209, 180, 165, 104, 77, 51.

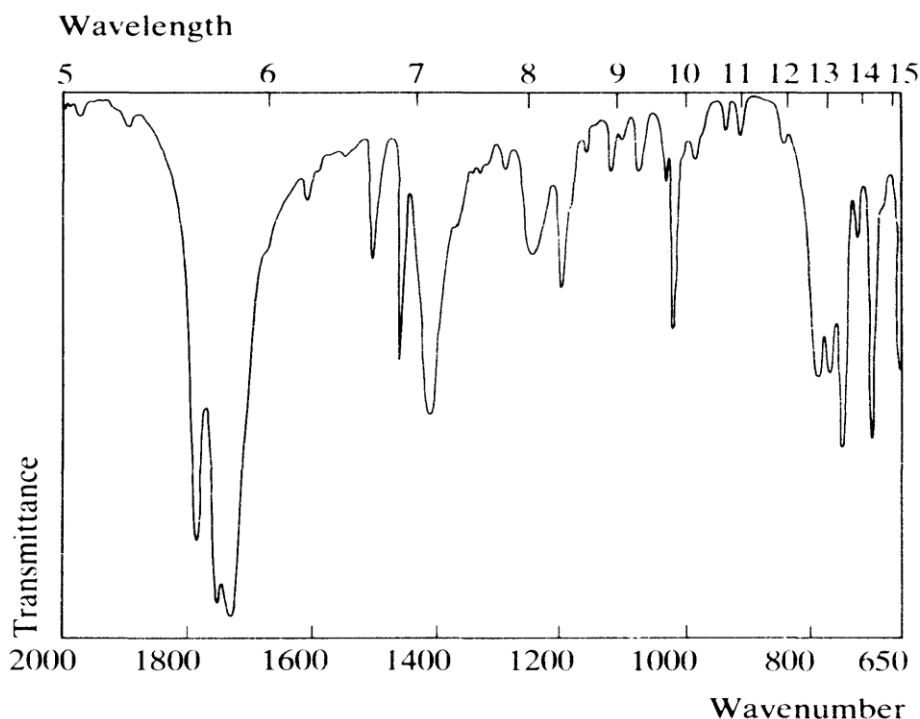
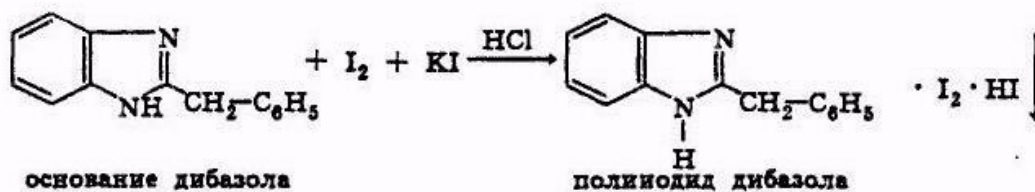


Рис. 25. ИК-спектр фенитоина

Дибазол (2-бензилбензимидазол) - получен впервые в качестве синтетического аналога алкалоида папаверина. Он является спазмолитиком и используется для снятия спазмов кровеносных сосудов и гладкой мускулатуры внутренних органов. В настоящее время считается эффективным адаптогеном при сезонных колебаниях погоды и связанных с этим простудах. Синтезируют его циклоконденсацией *o*-фенилендиамина с фенилуксусной кислотой при нагревании. Для лучшей растворимости в воде применяется в виде гидрохлорида.



Для установления подлинности дибазола используют характерные особенности УФ-спектра поглощения 0,002%-ного раствора в этаноле (с добавлением 0,1 М раствора гидроксида натрия). Он имеет максимумы поглощения при 244, 275, 281 нм и минимумы поглощения при 230, 259 и 279 нм. Подлинность по РФ можно установить, действуя на слабокислый раствор препарата 0,1М раствором иода; образуется характерный красновато-серебристый осадок. Образование осадка обусловлено выделением из раствора полииодида дибазола:



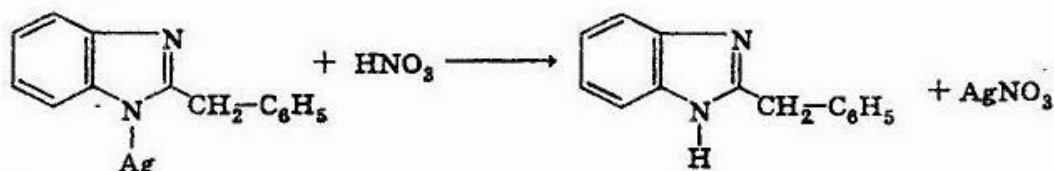
Дибазол дает цветную реакцию со спиртовым раствором нитрата кобальта, в результате которой появляется голубое окрашивание. В присутствии хлороформа дибазол взаимодействует с 1%-ным раствором ванадата аммония в концентрированной серной кислоте. Слой хлороформа постепенно приобретает вишневое окрашивание. Основание дибазола из водного раствора осаждается действием раствора аммиака, после чего фильтрат испытывают на наличие хлорид-иона.

Количественное определение по ГФ выполняют методом неводного титрования. Титруют навеску препарата, растворенную в безводной уксусной кислоте или в смеси муравьиной кислоты и уксусного ангидрида, 0,1 М раствором хлорной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый). Для подавления диссоциации хлорид-ионов прибавляют раствор ацетата ртути (II). Определить содержание препарата можно также методом нейтрализации связанной соляной кислоты (индикатор фенолфталеин) в спиртовых растворах.

При действии на спиртовой раствор дибазола концентрированным раствором аммиака и раствором нитрата серебра образуется белый осадок серебряной соли дибазола:



Реакция образования серебряной соли дибазола используется для испытания на подлинность и лежит в основе аргентометрического определения, которое заключается в осаждении серебряной соли дибазола и количественном ее отделении путем фильтрования. Осадок на фильтре растворяют в азотной кислоте. Образовавшееся эквивалентное количество нитрата серебра титруют 0,1 М раствором тиоцианата аммония (индикатор железомонийевые квасцы):

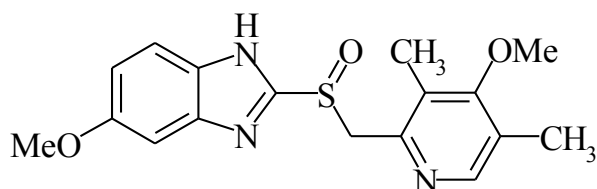


Домперидон (мотилиум) является антагонистом дофаминовых (D₂) рецепторов. Применяется при функциональных расстройствах желудочно-дуоденальной области, гипотонии желудка, рефлюкс-эзофагите. Оказывает противорвотное действие.



Подлинность препарата устанавливают по ИК-спектру, который должен полностью совпадать с рисунком спектра стандартного образца, прилагаемым к ФС.

Омепразол - представитель новой группы высокоэффективных противоязвенных средств. Он не относится к блокаторам H_2 -рецепторов, и в то же время является сильным ингибитором желудочной секреции. Его действие основано на блокировании «протонного насоса», что прекращает доступ водородных ионов в полость желудка.



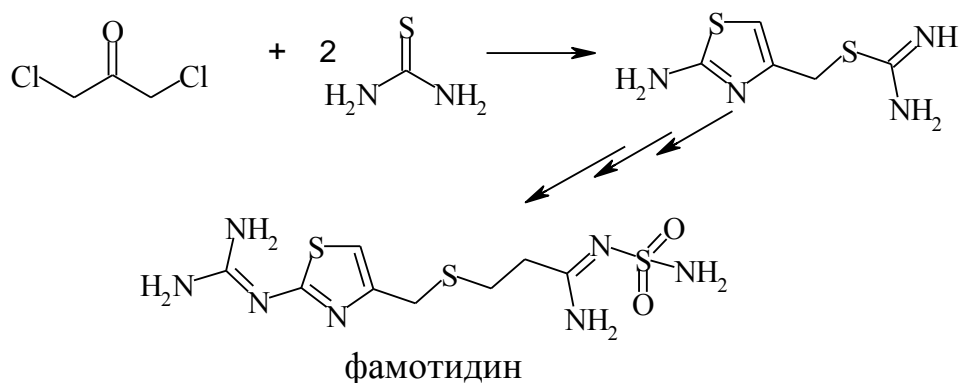
омепразол

Подлинность препарат устанавливают методом ТСХ по совпадению величины R_f со стандартным образцом. Количественное определение омепразола в таблетках проводят методом кислотно-основного титрования в водно-спиртовой смеси (1:4). Титрант – 0.5 М р-р NaOH. Фармакопея США рекомендует для определения омепразола метод ВЭЖХ со стандартным образцом. УФ-детектирование при длине волны 280 нм.

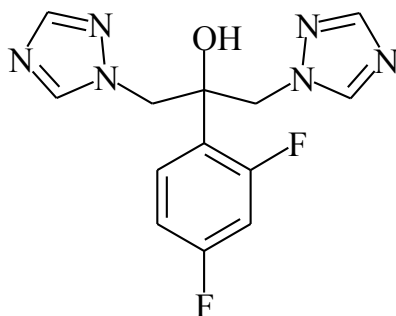
2.5 Производные тиазола и триазола

Фамотидин, так же как и ранитидин (разд. 2.1), является препаратом второго поколения блокаторов H_2 -рецепторов, имеет аналогичную область применения. Синтез его более сложен. Ключевой стадией является получение гетерокольца – производного 2-аминотиазола из 1,3-дихлорацетона и двух молекул тиомочевины. Далее этот промежуточный продукт в 4 стадии превращают в конечный препарат.

Количественное определение фамотидина гидрохлорида проводят методом неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты, титрант – 0.1 М р-р хлорной кислоты.



Флуконазол (дифлюкан) – противогрибковый препарат новой химической группы – производных триазола. Специфически ингибирует синтез грибковых стерinov. Применяется при различных грибковых инфекциях.

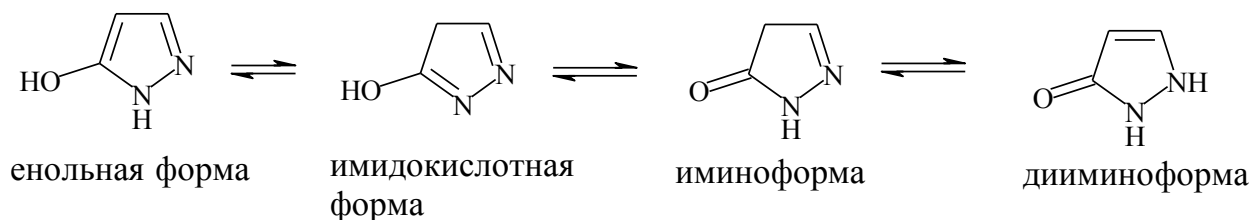


флуконазол

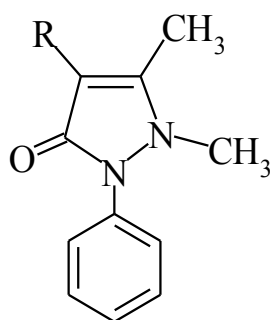
Подлинность флуконазола устанавливают по ИК-спектру, который должен полностью совпадать с рисунком спектра стандартного образца, прилагаемым к ФС. Для количественного определения используют неводное титрование в среде ледяной уксусной кислоты.

2.6 Производные пиразола

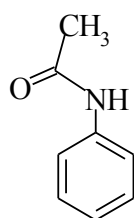
Структура **антипирина**, **амидопирина** и **анальгина** содержит фрагмент пиразолона-5. Для этого соединения возможно существование нескольких таутомерных форм:



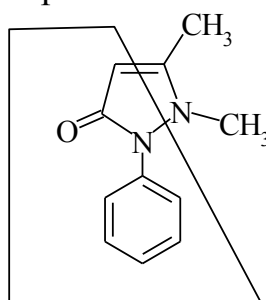
Антипирин, амидопирин и анальгин можно рассматривать как производные пиразолона-5, находящегося в дииминоформе. Общая формула этой группы препаратов:



Анальгезирующие средства были созданы в результате исследования химической структуры антифебрина (ацетанилида) и производных пиразолона. Несмотря на различие в химическом строении и принадлежности к различным классам соединений, производные пиразолона как бы «включают» в свою структуру молекулу антифебрина:

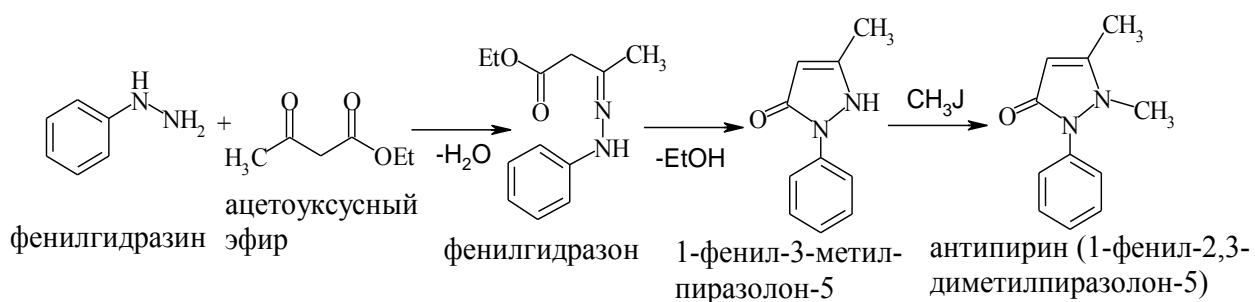


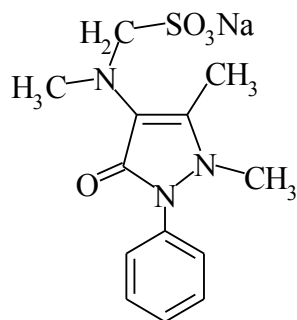
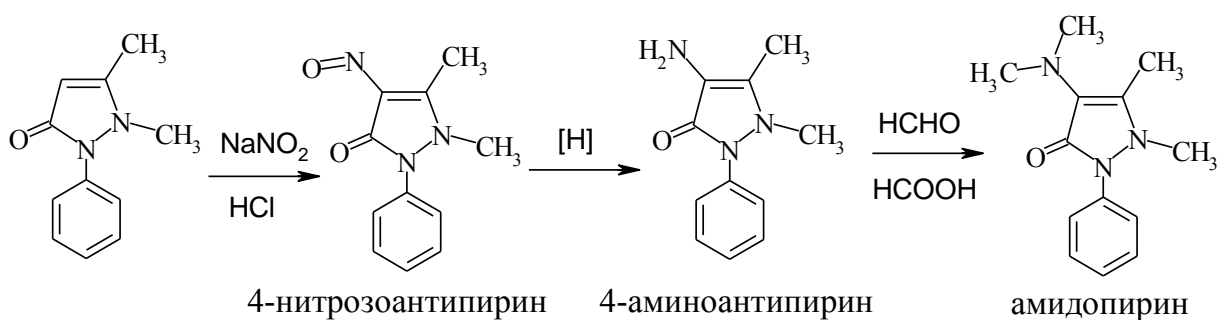
антифебрин



антипирин

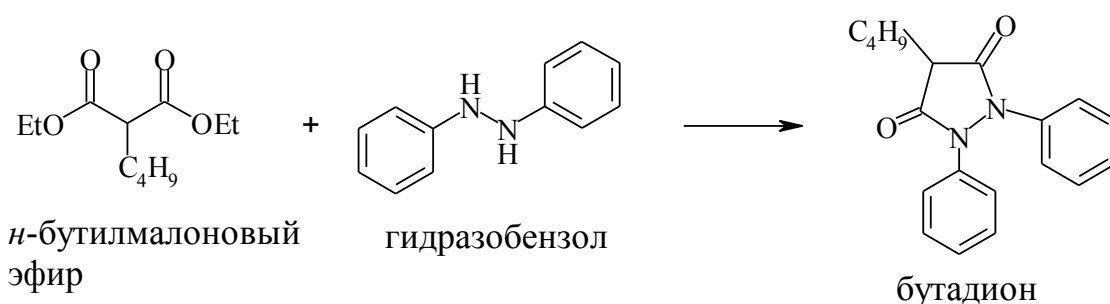
Фармакологическое действие обуславливают молекулы, содержащие ароматическое ядро, к которому присоединены соответственно amino- и гидразо- группы, имеющие основной характер. Анилин и фенилгидразин вследствие высокой токсичности не могут быть применены в качестве анальгетиков. Ацетилирование аминогруппы (антифебрин) и блокирование свободной аминогруппы у фенилгидразина конденсацией с ацетоуксусным эфиром (антипирин) позволило снизить токсичность. Таким путем были синтезированы вначале антипирин, а затем и его производные: амидопирин и анальгин.





анальгин

Бутадион - 1,2-дифенил-4-бутилпиразолидиндион-3.5. Получают конденсацией гидразобензола с *n*-бутилмалоновым эфиром:

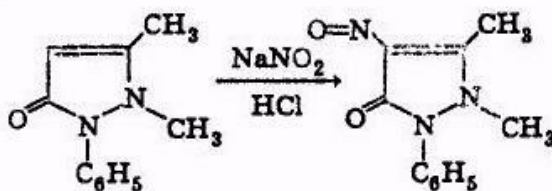


По физическим свойствам производные пиразола представляют собой белые или бесцветные кристаллические вещества, без запаха, горького вкуса. Антипирин очень легко, аналгин легко растворимы в воде, амидопирин растворим (но медленно), а бутадион нерастворим в воде. В этаноле антипирин и амидопирин легко растворимы, а аналгин и бутадион трудно растворимы. В эфире и хлороформе аналгин практически нерастворим (ввиду наличия гидрофильной группы в молекуле). Остальные производные пиразола легко растворимы в хлороформе (амидопирин - очень легко). Несмотря на сходство химической структуры, производные пиразола отличаются друг от друга по химическим свойствам. Амидопирин и аналгин проявляют восстановительные свойства, которые используют для выполнения ряда цветных реакций с окислителями и количественного определения окислительно-восстановительными методами. Антипирин, благодаря наличию в положении 4 под-

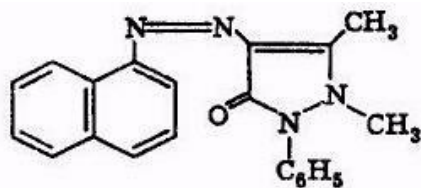
вижного водорода, вступает в реакции замещения (например, с иодом, нитритом натрия), используемые для качественного и количественного анализа.

Испытания на подлинность: с раствором хлорида железа (III) амидопирин образует продукты окисления, окрашенные в сине-фиолетовый, а анальгин — в синий цвет. Окраска этих продуктов быстро изменяется под влиянием различных факторов (температура, pH среды и т.д.). Окрашенные продукты образуются и под действием других окислителей. Амидопирин под действием раствора нитрата серебра приобретает вначале сине-фиолетовое окрашивание, затем выпадает серый осадок серебра. При действии 0,1 М раствором иода растворы амидопирин и анальгина приобретают фиолетовую или красно-фиолетовую окраску, переходящую от избытка реактива в бурую. Добавление к подкисленному серной кислотой 10%-ному водному раствору анальгина свежеприготовленного раствора хлорной извести приводит к появлению голубого окрашивания, переходящего в зеленое, а затем в желтое. Реакцию окисления амидопирин раствором хлорида железа (III) и гексацианоферрата (III) калия ГФ рекомендует для испытания подлинности.

Бутадион может быть окислен только в более жестких условиях (действием концентрированной серной кислотой в присутствии нитрита натрия). При нагревании появляется более стойкое вишневое окрашивание. Реакции окисления бутадиона обусловлены наличием в его молекуле остатка гидразобензола, который окисляется до окрашенных производных азобензола. Подлинность антипирин подтверждают реакцией образования окрашенной в красный цвет комплексной соли — *феррипирина* $3 \text{ C}_{11}\text{H}_{12}\text{ON}_2 \cdot 2\text{FeCl}_3$ и по реакции с иодом, вследствие которой получается 4-иодопирин. Для отличия антипирин от других препаратов ГФ рекомендует реакцию образования окрашенного в изумрудно-зеленый цвет нитрозоантипирин:

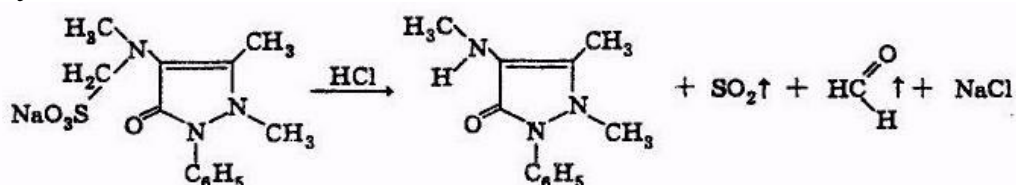


Для этого можно использовать специфичную для антипирин цветную реакцию, основанную на образовании окрашенного соединения с раствором 2-нитроиндандиона, а также реакцию образования пиразолонового азокрасителя антипирин с α -нафтиламином:

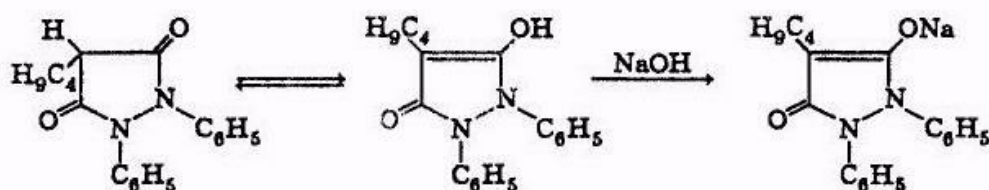


Анальгин в отличие от других препаратов, производных пиразолона-5, дает положительную реакцию на ион натрия, а при нагревании с минеральными

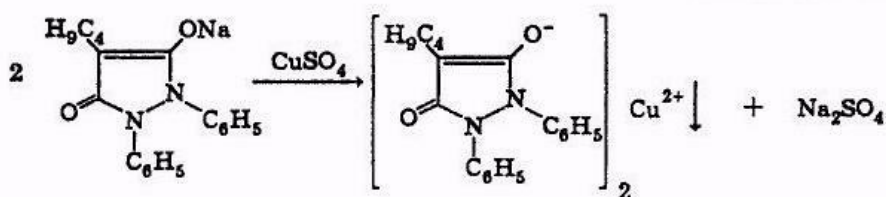
кислотами выделяет диоксид серы и формальдегид, которые обнаруживают по запаху:



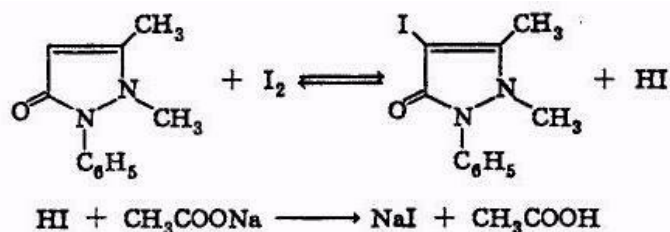
Бутадион можно идентифицировать реакциями осаждения солями: меди (осадок бледно-голубого цвета); серебра (белого цвета) и т.д. Для выполнения реакции вначале получают натриевую соль бутадиона, действуя раствором гидроксида натрия (происходит образование енольной формы):



Затем к натриевой соли добавляют раствор сульфата меди:

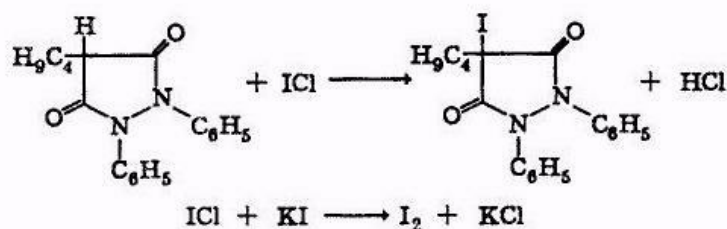


Для количественного анализа используют реакции замещения, а также восстановительные, основные или кислотные свойства растворов производных пиразолонa. Иодометрическое определение антипирина основано на его способности вступать с иодом в реакцию замещения за счет подвижного атома водорода в положении 4. Образующийся осадок 4-иодопирина может адсорбировать некоторое количество иода. Поэтому осадок растворяют в хлорформе. Добавляют также ацетат натрия, чтобы предотвратить обратную реакцию. Избыток иода оттитровывают раствором тиосульфата натрия:

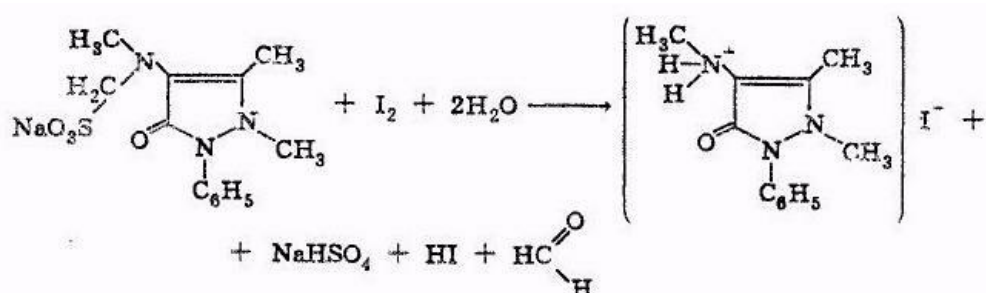


Иодхлорометрическое определение, основанное на реакции замещения, можно использовать для определения бутадиона, который растворяют при нагревании в 0,1 М растворе гидроксида натрия, нейтрализуют 0,1 М раствором

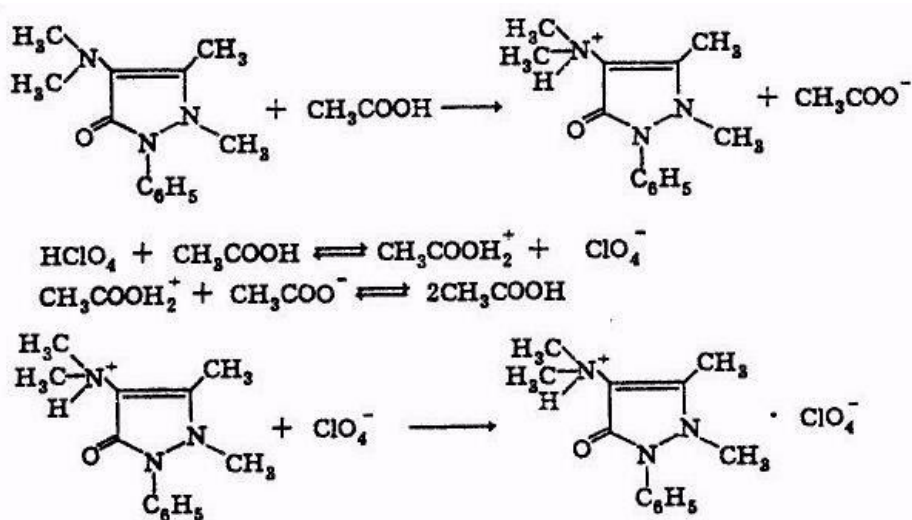
соляной кислоты и в среде натрия гидрокарбоната титруют 0,1 М раствором иодмоноклорида (индикатор крахмал):



Иодометрическое определение амальгина основано на окислении препарата иодом в слабокислой водно-спиртовой среде (до окисления серы (IV) в серу (VI)):

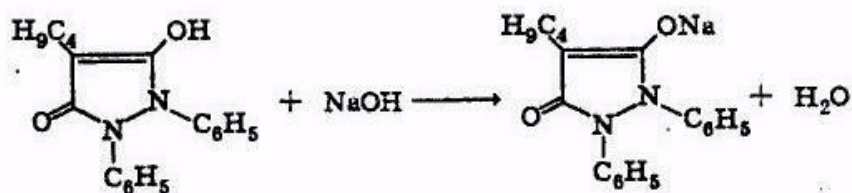


По ГФ амидопирин определяют методом неводного титрования. В качестве растворителя используют смесь безводной уксусной кислоты и дихлорэтана и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты (индикатор тропеолин). Являясь протогенным растворителем, ледяная уксусная кислота усиливает основные свойства амидопирина, что позволяет количественно оттитровать его хлорной кислотой:



Количественное определение бутадiona по ГФ основано на нейтрализации раствора препарата в ацетоне 0,1 М раствором гидроксида натрия с приме-

нием индикатора фенолфталеина. В этом способе использованы кислотные свойства енольной формы бутадиона:



На основе исследований ИК-спектров лекарственных веществ, производных пиразолон, разработана схема идентификации каждого препарата по расположению характеристических полос поглощения. Предложены также способы количественного определения в области «отпечатков пальцев»: антипирина (1140 см^{-1}), амидопирина (958 см^{-1}), бутадиона (1590 см^{-1}).

Антипирин - 1-фенил-2.3-диметилпиразолон-5. Оказывает умеренное анальгезирующее, жаропонижающее и противовоспалительное действие. При местном применении оказывает некоторое кровоостанавливающее действие. Применяют антипирин внутрь при невралгиях, хорее, простудных заболеваниях.

Характеристические полосы в УФ-спектре: в кислой среде 230 нм, щелочной 256 нм (рис. 26).

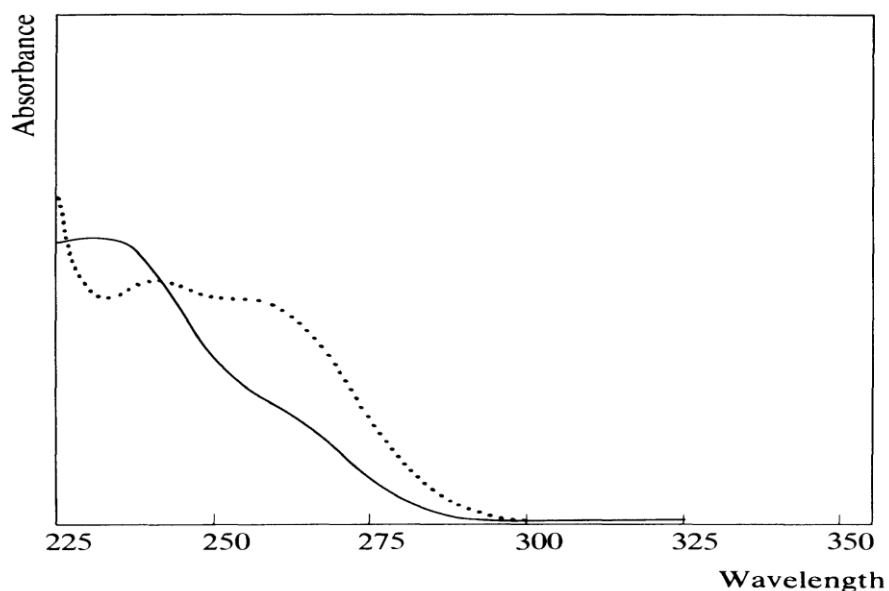


Рис. 26. УФ-спектр антипирина

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1660, 1590, 1580, 1318, 1305, 1140, 770 см^{-1} (рис. 27).

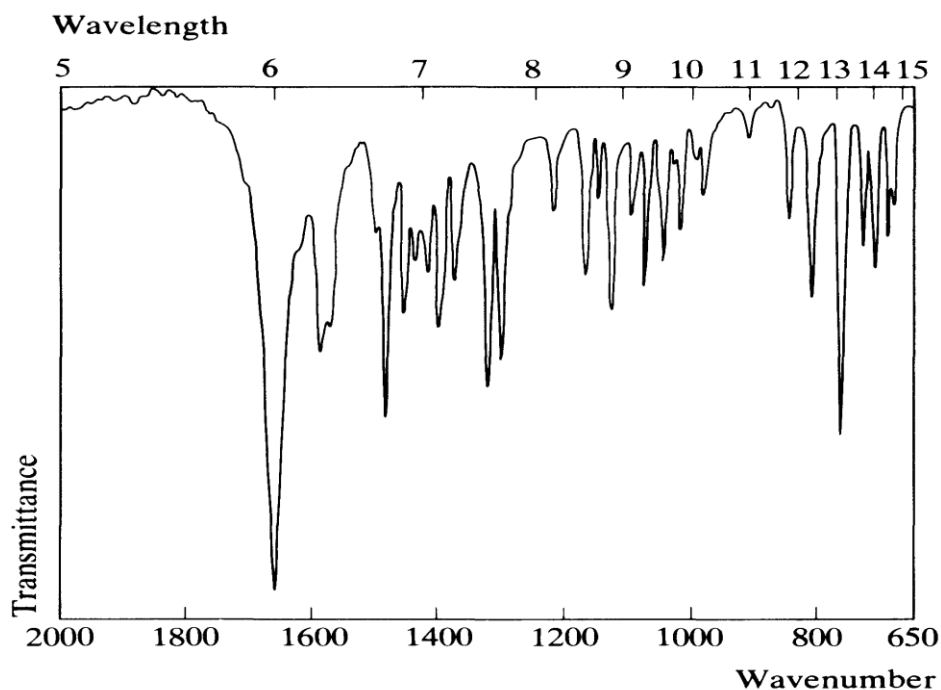


Рис. 27. ИК-спектр антипирина

Амидопирин — 1-фенил-2,3-диметил-4-диметиламинопиразолон-5. Оказывает жаропонижающее, болеутоляющее и противовоспалительное действие. По фармакологическим свойствам амидопирин близок к антипирину, но активнее его. Применяют при головной боли, невралгиях, артритах, миозитах, хорее, иногда — при остром суставном ревматизме. Характеристические полосы в УФ-спектре: в кислой среде 257 нм, щелочной 264 нм (рис. 28).

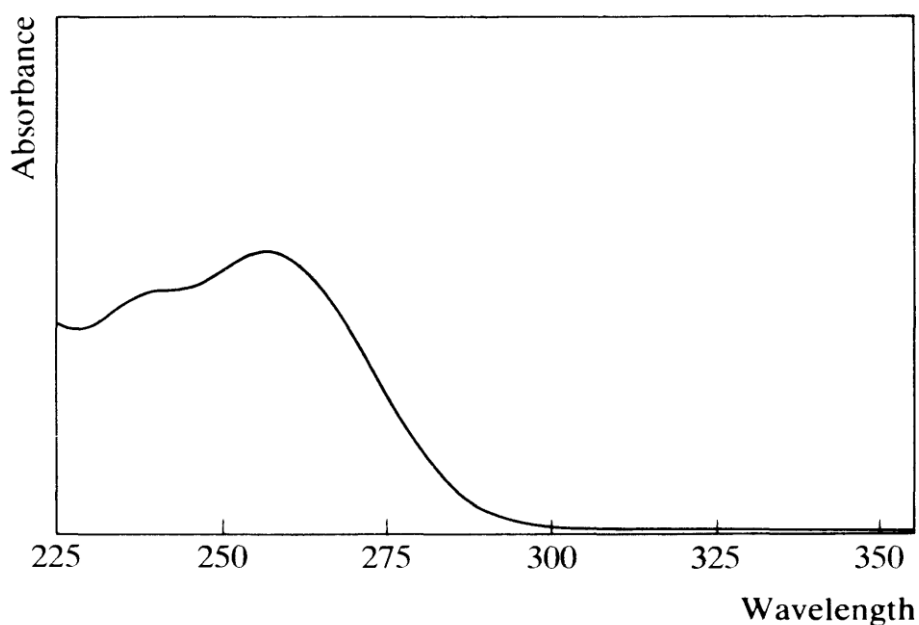


Рис. 28. УФ-спектр амидопирина

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1660, 1620, 1315, 1126, 958, 750, 700 cm^{-1} (рис. 29).

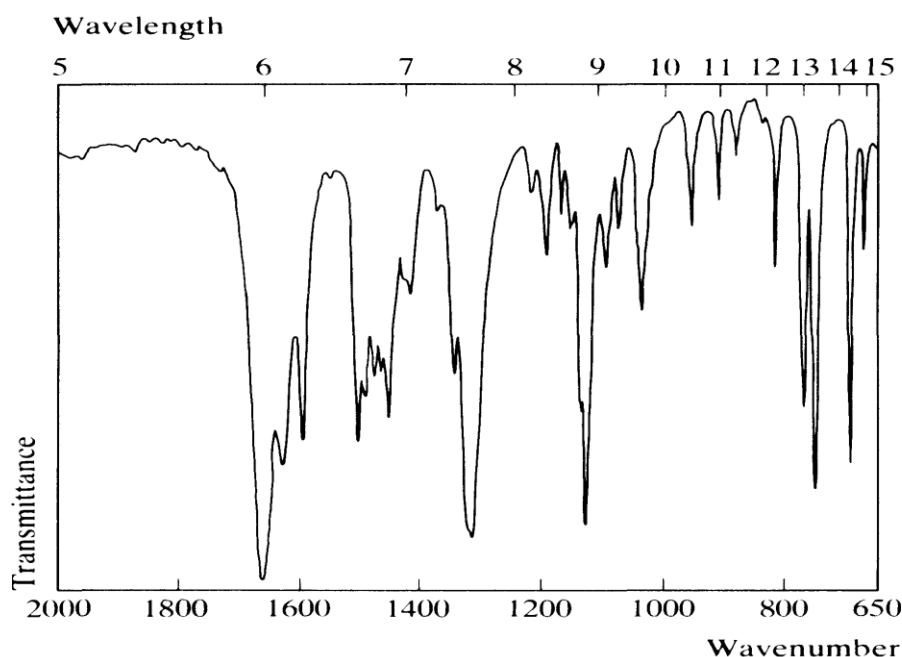


Рис. 29. ИК-спектр амидопирина

Характеристические пики в масс-спектре (m/z): 231, 112, 111, 97, 77, 71, 56.

Анальгин - 1-фенил-2,3-диметил-4-метиламинопиразолон-5-N-метансульфонат натрия. Анальгин обладает весьма выраженным анальгезирующим, противовоспалительным и жаропонижающим действием. По характеру действия близок к амидопирину; как хорошо растворимый и легко всасывающийся препарат он особенно удобен для применения в тех случаях, когда необходимо быстро создать в крови высокую концентрацию препарата.

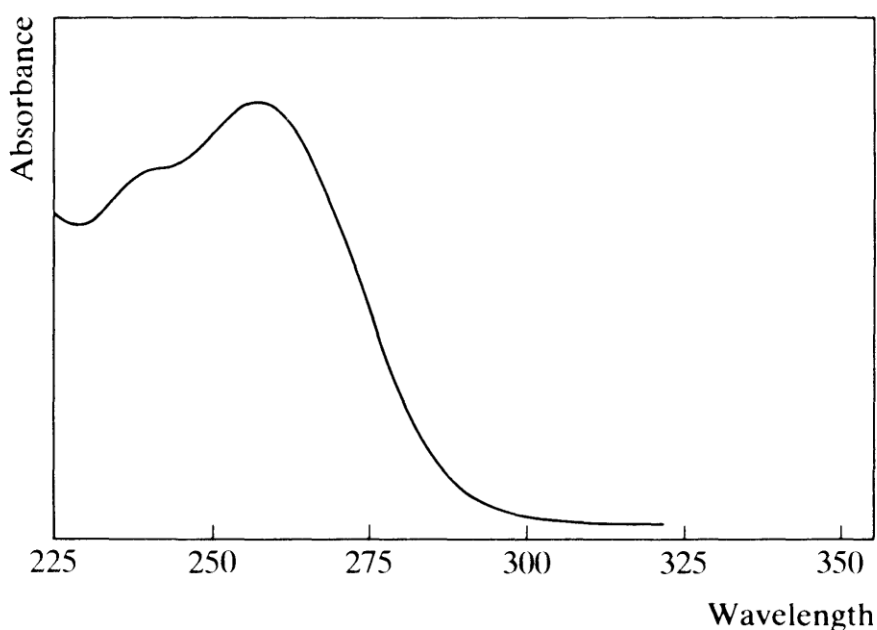


Рис. 30. УФ-спектр анальгина

Одновременное назначение анальгина и амидопирина позволяет получить быстрый (за счет быстрого поступления в кровь анальгина) и длительный (за счет более медленного всасывания и выделения амидопирина) лечебный эффект. Применяют анальгин при болях различного происхождения (головная боль, невралгия, радикулиты, миозиты), лихорадочных состояниях, гриппе, ревматизме, хорее.

Характеристические полосы в УФ-спектре: в кислой среде 258 нм (рис. 30). Характеристические полосы в ИК-спектре: 1672, 1639, 1208, 1179, 1163, 1639 см^{-1} (рис. 31).

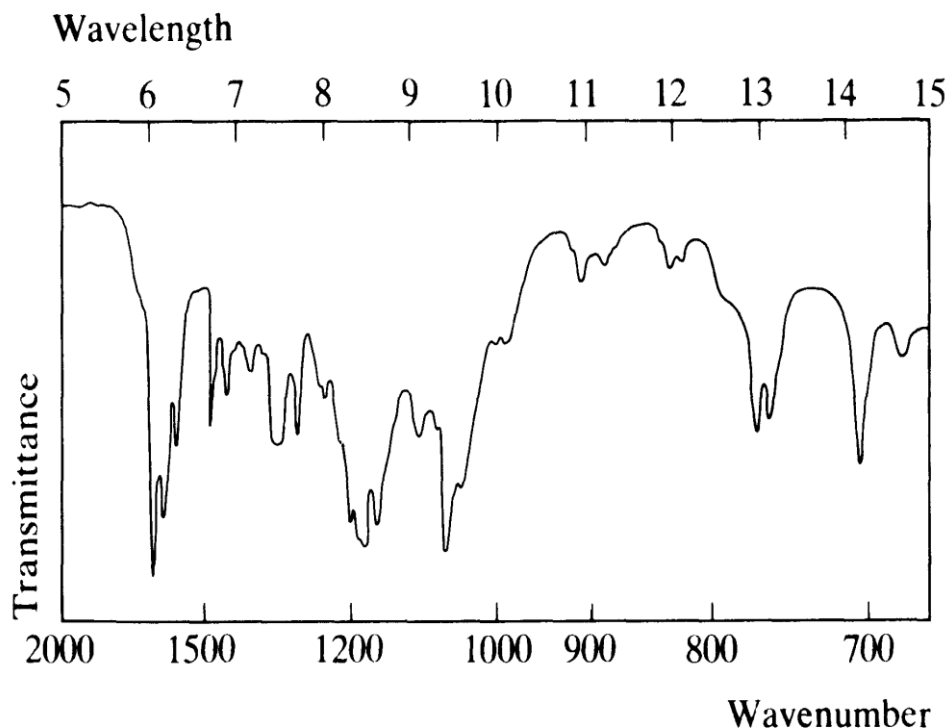


Рис. 31. ИК-спектр анальгина

Бутадион - по химической структуре является производным антипирина и близок к амидопирину. Он оказывает анальгезирующее, жаропонижающее и противовоспалительное действие, по противовоспалительной активности значительно превосходит антипирин и амидопирин и рассматривается поэтому как один из основных представителей нестероидных противовоспалительных препаратов. Бутадион является относительно сильным ингибитором биосинтеза простагландинов, превосходя в этом отношении ацетилсалициловую кислоту. Применяют для лечения ревматизма в острой форме, острых, подострых и хронических ревматоидных полиартритов, инфекционных неспецифических полиартритов, болезни Бехтерева, подагры.

Характеристические полосы в УФ-спектре: в кислой среде 237, щелочной 264 нм (рис. 32). Характеристические полосы в ИК-спектре: 1755, 1714, 1590, 1492, 1300, 1275, 755 см^{-1} (рис. 33).

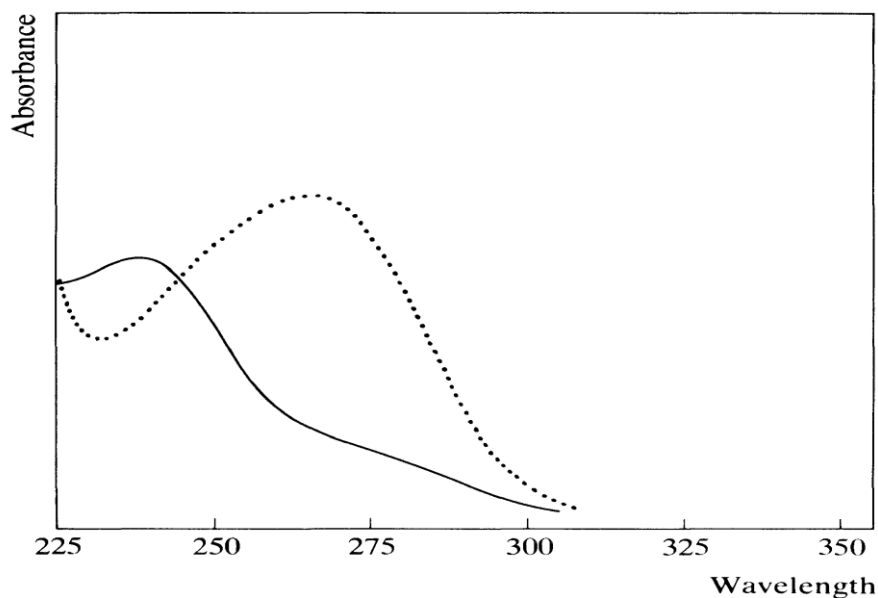


Рис. 32. УФ-спектр бутадiona

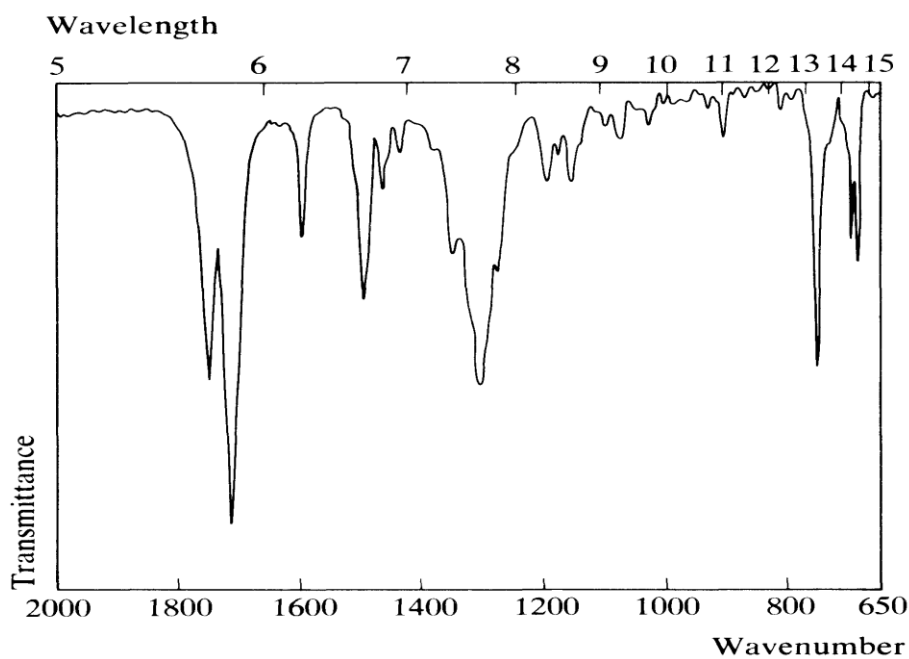
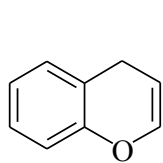


Рис. 33. ИК-спектр бутадiona

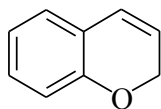
Характеристические пики в масс-спектре (m/z): 308, 184, 183, 105, 77, 55, 51.

2.7 Производные бензопирана

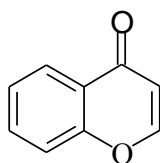
Конденсированные системы, состоящие из ядер бензола и γ - или α -пирана, называются 1,4- и 1,2-бензопиранами, соответственно. Их производные, содержащие кето-группу, носят названия хромона и кумарина.



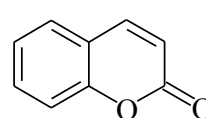
1,4-бензопиран



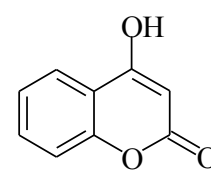
1,2-бензопиран



хромон

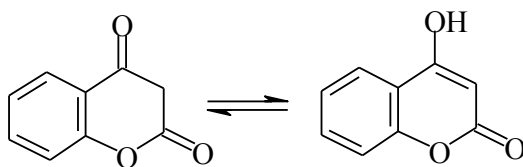


кумарин

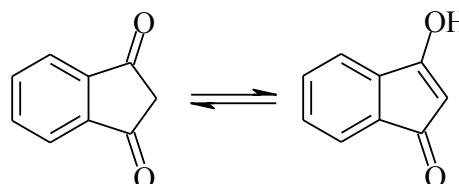


4-оксикумарин

Известно, что при свертывании крови происходит превращение белка *фибриногена*, присутствующего в плазме крови, в нерастворимый белок *фибрин*. Этот процесс катализируется ферментом *тромбином*, образующимся из своего предшественника *протромбина* – глобулярного белка, синтезируемого в печени и присутствующего в крови. Процесс свертывания крови регулируется коагулянтами – витаминами группы К. Установлено, что К-витаминной активностью обладает несколько веществ, являющихся производными 1,4-нафтохинона. В то же время, производные структурно близких к нафтохинону 4-оксикумарина и 1,3-индандиона (на рис. показаны возможные оксо- и гидроксид- таутомерные формы)

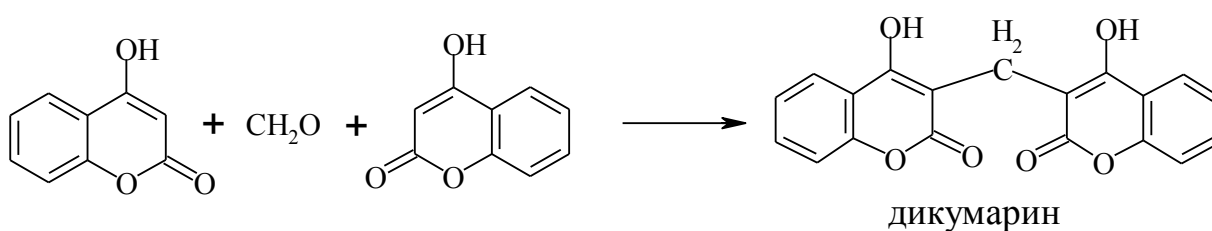


4-оксикумарин

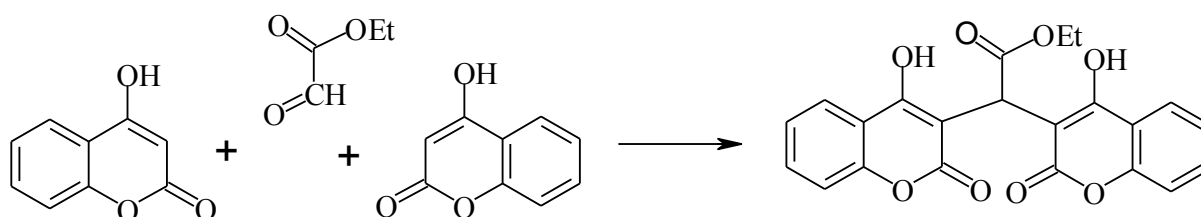


1,3-индандион

проявляют свойства антикоагулянтов. Так, дикумарин (дикумарол) и неодикумарин (этилбискумацетат) являются антикоагулянтами непрямого действия. Эти антикоагулянты эффективны только при введении в организм и не влияют на свертывание при смешивании с кровью вне организма.



дикумарин



неодикумарин

По современным представлениям, они являются антагонистами витамина К, необходимого для образования в печени протромбина. Действие не прямых антикоагулянтов связано с нарушением биосинтеза протромбина, проконвер-

тина и других факторов свертывания крови. Синтезируют их, сшивая две молекулы 4-оксикумарина с помощью формальдегида или этилглиоксилата, соответственно.

Неодикумарин (этилбискумацетат) сходен по структуре и механизму действия с дикумарином, который был первым и основным представителем антикоагулянтов группы 4-оксикумарина. Однако в связи с высокой токсичностью дикумарин был изъят из употребления. Применяют неоидкумарин для длительного снижения свертывания крови в целях профилактики и лечения тромбозов, тромбофлебитов, тромбозмболических осложнений при инфаркте миокарда, эмболических (но не геморрагических) инсультах, эмболических поражений различных органов.

Характеристические полосы в УФ-спектре: вода 276, 303 нм, водная щелочь 310 нм (рис. 34).

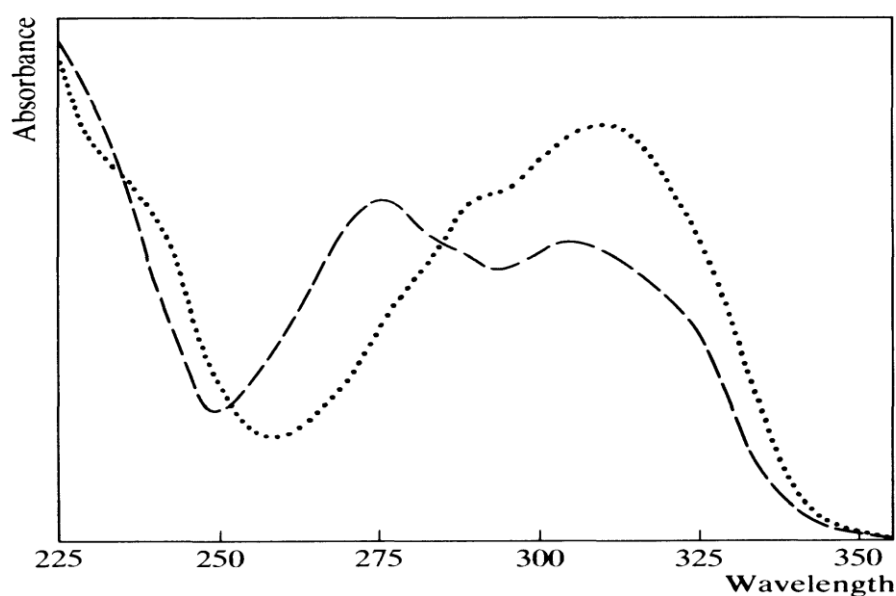
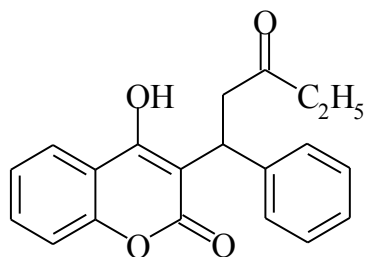


Рис. 34. УФ-спектр неоидкумарина

Фепромарон (3- α -фенил- β -пропионилэтил-4-оксикумарин) получают аналогичным образом.

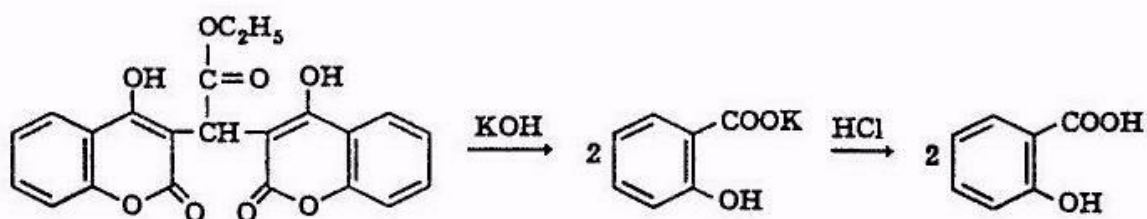


фепромарон

Фепромарон и аценокумарол более активны, чем неоидкумарин, оказывают более длительное действие. Обладают кумулятивными свойствами.

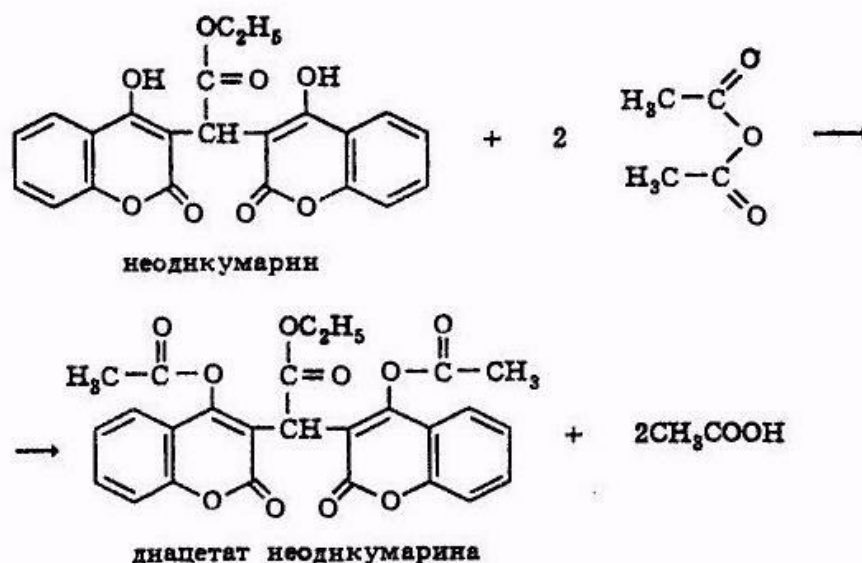
Препараты очень мало (неоидкумарин) или практически нерастворимы (фепромарон) в воде, мало растворимы в этаноле, растворимы в растворах гидроксидов щелочных металлов (поскольку являются фенолами). Различа-

ются по растворимости в ацетоне, в котором неодикумарин умеренно растворим, а фепромарон — растворим. Подлинность препаратов можно установить по ИК-спектрам, а также с помощью УФ-спектрофотометрии. Раствор неодикумарина в этаноле имеет два максимума поглощения (276 и 303 нм), а фепромарона — один при 306 нм. В 0,1 М растворе гидроксида натрия оба препарата имеют по одному максимуму; неодикумарин — при 310 нм, а фепромарон — при 307 нм. Испытание на подлинность и количественное определение неодикумарина и фепромарона основано на использовании химических свойств, обусловленных наличием в их молекулах тех или иных функциональных групп (фенольного гидроксила, лактонного цикла, этоксильной, кетонной групп), а также деструкцией молекул препаратов. При сплавлении неодикумарина или фепромарона со щелочью происходит разрыв лактонного цикла с образованием салицилат-иона. Его можно обнаружить по выпадению осадка салициловой кислоты после подкисления фильтрата соляной кислотой или цветной реакцией с хлоридом железа (III) (сине-фиолетовое окрашивание):



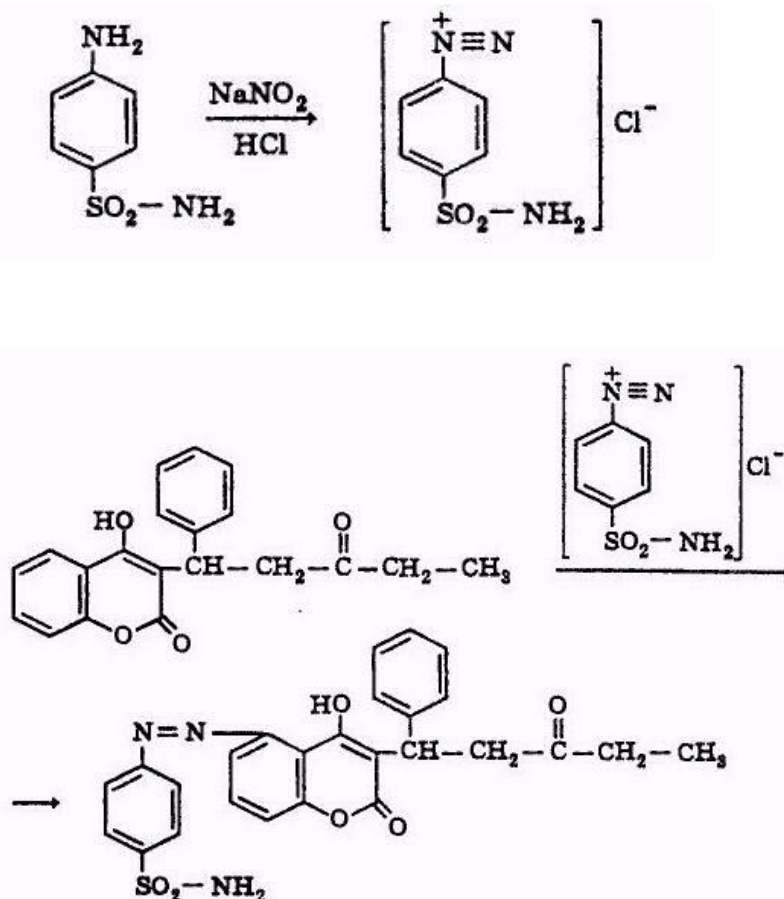
Присутствие остатка этилового эфира в молекуле неодикумарина подтверждают реакцией с раствором иода и гидроксида натрия, в результате которой образуется йодоформ, имеющий характерный запах. Неодикумарин дает в спиртовом растворе при нагревании цветную реакцию с хлоридом железа (III) (красно-бурое окрашивание).

Для идентификации и количественного определения неодикумарина и фепромарона используют способность входящих в молекулу фенольных

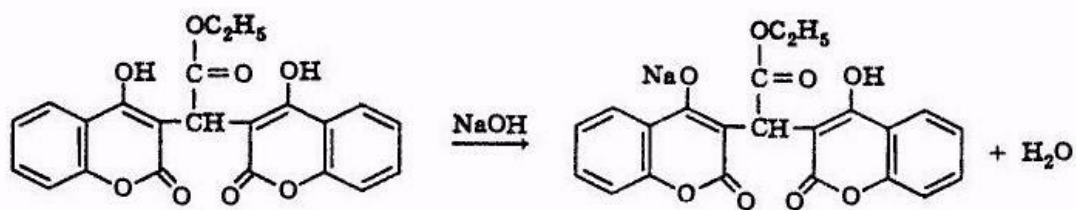


гидроксильных к этерификации. Ацетилирование неодикумарина уксусным ангидридом (нагревание с обратным холодильником) проводят в течение 1 ч, затем реакционную смесь выливают в воду и оставляют на 30 мин. Образуется диацетат неодикумарина.

Подлинность неодикумарина подтверждают по температуре плавления перекристаллизованного и высушенного диацетата. Количественное определение можно выполнить гравиметрическим методом или титруя избыток не связавшегося при ацетилировании уксусного ангидрида. Фепромарон ввиду наличия в молекуле фенольного гидроксила при действии уксусным ангидридом образует моноацетильное производное, температура плавления которого (после очистки и перекристаллизации) равна 109—110°C. Фенольный характер гидроксила фепромарона можно подтвердить также с помощью реакции образования азокрасителя. Препарат растворяют в растворе гидроксида натрия, охлаждают до -5°C и вливают в диазореактив, содержащий сульфаниловую кислоту, соляную кислоту и нитрит натрия. Через 4-5 мин появляется желтое окрашивание, переходящее через 30-40 мин в ярко-оранжевое:

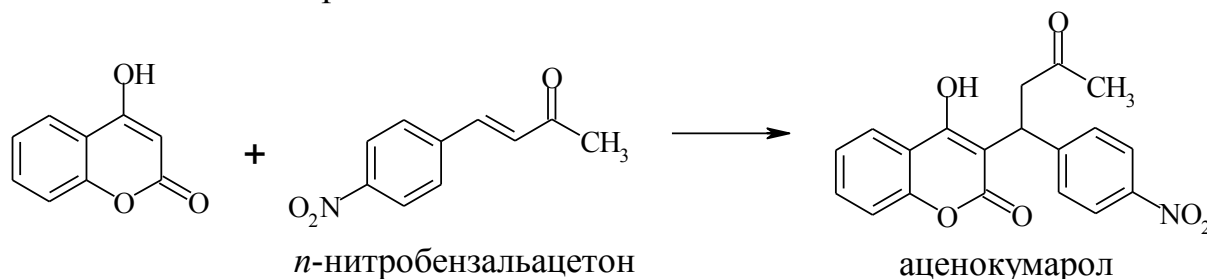


Количественное определение неодикумарина основано на кислотных свойствах его растворов в органических растворителях, обусловленных наличием в молекуле одной из двух гидроксильных групп. Определение проводят методом нейтрализации, титруя 0,1 М раствором гидроксида натрия. Растворителем служит ацетон. При титровании используют смешанный индикатор (смесь метилового красного и метиленового синего). Происходит образование монозамещенной соли (енолята):



Аналогичную методику используют для определения аценокумарола и фе-промарона, но в качестве индикатора применяют фенолфталеин.

Аценокумарол (синкумар) - 3-[α -(4-нитрофенил)- β -ацетил-этил]-4-оксикумарин. получают присоединением 4-оксикумарина по активированной двойной связи *n*-нитробензальацетона:



Характеристические полосы в УФ-спектре: (метанол) 283, 306 нм (рис. 35).

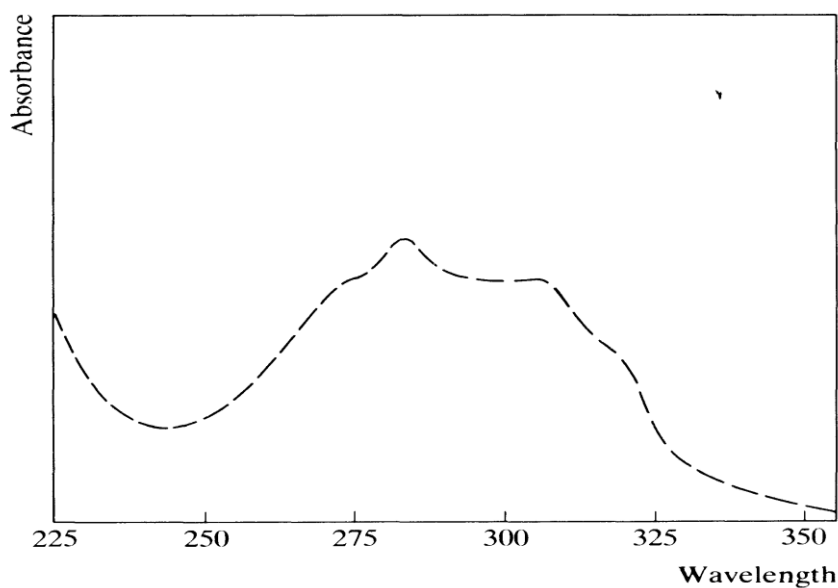


Рис. 35. УФ-спектр аценокумарола

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1686, 1616, 1570, 1508, 1070, 762 cm^{-1} (рис. 36).

Характеристические пики в масс-спектре (m/z): 353, 311, 310, 296, 121, 120, 92, 43.

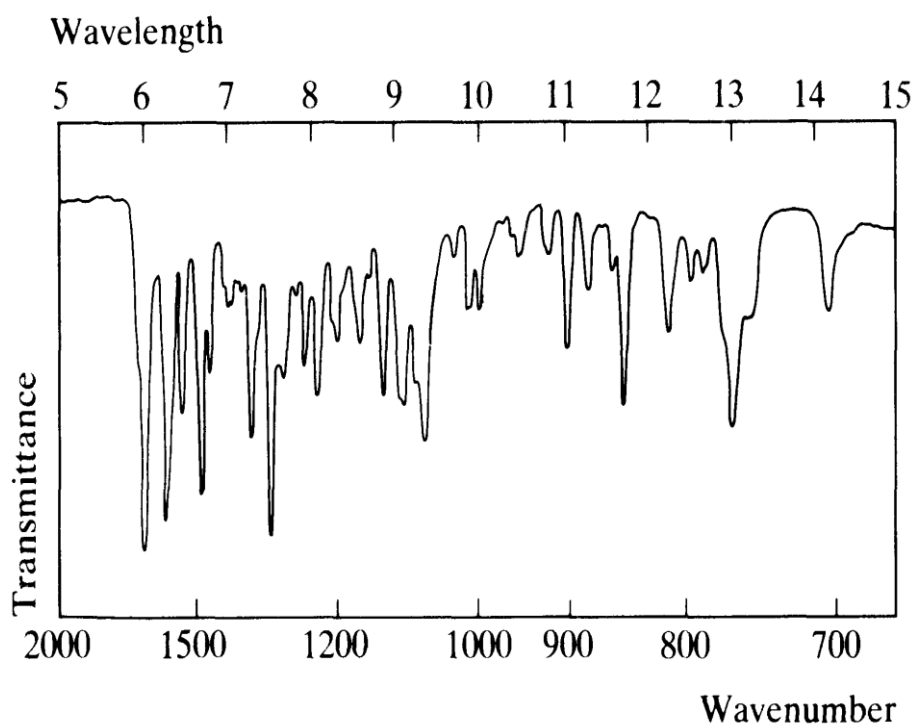
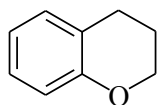


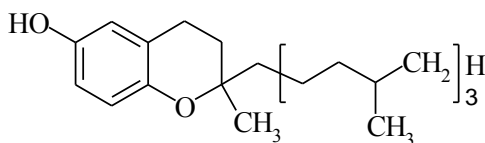
Рис. 36. ИК-спектр аценокумарола

Токоферолы (витамины группы E)

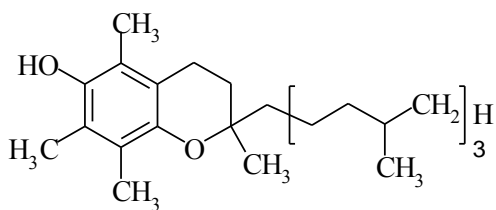
К настоящему времени выделены из природных источников или получены синтетически 7 веществ, обладающих E-витаминной активностью (токоферолов). По химическому строению они представляют собой производные хромана (бензо-γ-дигидропирана). Основной химической структуры всех токоферолов является токол. Токоферолы отличаются друг от друга количеством и расположением метильных групп в бензольном кольце.



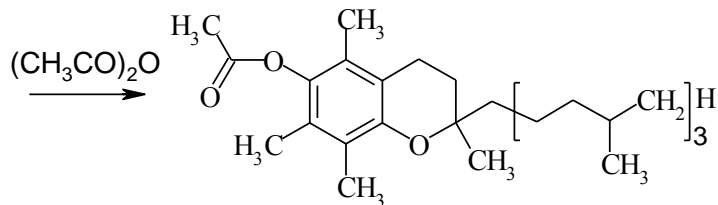
хроман



токол



альфа-токоферол



альфа-токоферола ацетат

По физическим свойствам все они представляют собой прозрачные маслянистые жидкости светло-желтого цвета, нерастворимые в воде, хорошо растворимые в неполярных органических растворителях. Наибольшей актив-

ностью обладает α -токоферол, содержащий три метильные группы. Фармакопейным препаратом является α -токоферола ацетат, получаемый ацетилированием токоферола по фенольному гидроксилу.

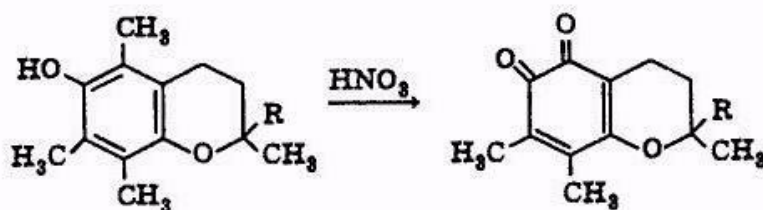
В организме происходит гидролиз сложноэфирной связи с высвобождением фенольного гидроксила, наличие которого обеспечивает антиоксидантную активность токоферолов. Они препятствуют разрушению кислородом ненасыщенных жирных кислот, приостанавливая деградацию липидов клеточных мембран, поддерживают нормальную деятельность нервных волокон, облегчают течение сердечно-сосудистых заболеваний.

В отличие от витаминов группы К, на активность токоферолов оказывает влияние боковая цепь. Укорочение или удаление ее ведет к полной потере активности.

Токоферола ацетат. Применяют в качестве лекарственного средства при мышечных дистрофиях, дерматомиозитах, амиотрофическом боковом склерозе, при нарушениях менструального цикла, угрозе прерывания беременности, нарушении функции половых желез у мужчин. Имеются также данные об эффективности витамина Е при некоторых дерматозах, псориазе, красной волчанке и других заболеваниях кожи, при миокардиодистрофии, спазмах периферических сосудов, заболеваниях печени.

Подлинность токоферола ацетата подтверждают с помощью УФ-спектрофотометрии. УФ-спектр раствора препарата в этаноле имеет максимум поглощения в области 285 нм и минимум поглощения при 254 нм. Наличие ацетильного радикала подтверждают образованием этилацетата, имеющего характерный запах. Предварительно токоферола ацетат подвергают щелочному гидролизу (с обратным холодильником) в присутствии абсолютного этанола, а затем добавляют концентрированную серную кислоту и выливают полученную смесь в колбу с водой. Образовавшийся при гидролизе ацетат натрия в присутствии концентрированной серной кислоты превращается сначала в уксусную кислоту, которая с этанолом образует этилацетат.

Для идентификации и фотокolorиметрического анализа токоферолов широко используют реакции окисления, сопровождающиеся образованием окрашенных веществ. Химическая структура продуктов окисления и их окраска зависят от характера окислителя. Так, например, при нагревании до 80°C с концентрированной азотной кислотой происходит образование окрашенного в красно-оранжевый цвет *o*-токоферилхинона:



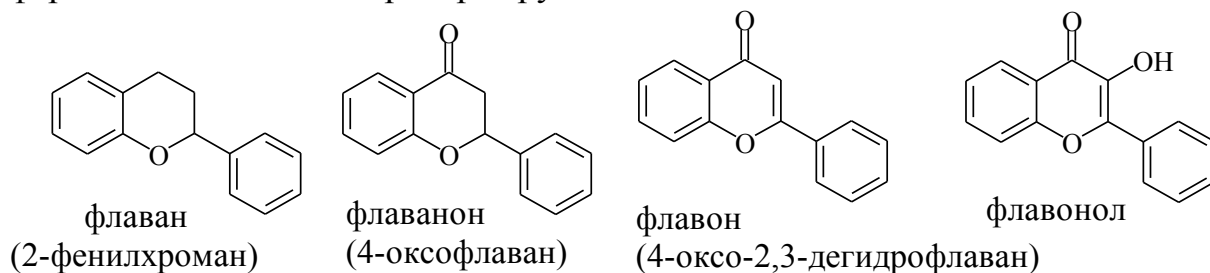
Эта реакция рекомендована ГФ для испытания подлинности токоферола ацетата. При использовании в качестве окислителя гексацианоферрата (III) калия в щелочной среде образуется окрашенный ди- α -токоферол:

Эту химическую реакцию используют для количественного определения токоферола ацетата по ГФ. Определение основано на кислотном гидролизе (кипячением с обратным холодильником в присутствии серной кислоты). Затем выделившийся токоферол титруют сульфатом церия (IV) (индикатор дифениламин) до появления сине-фиолетового окрашивания.

Флавоноиды (витамины группы Р)

К витаминам группы Р относится большое число веществ – флавоноидов, которые содержатся во многих растениях (плоды шиповника, цитрусовые, листья чая, гречиха и др.) либо в свободном состоянии, либо в виде гликозидов. Флавоноиды обладают способностью (особенно в сочетании с аскорбиновой кислотой) уменьшать проницаемость и ломкость капилляров. Участвуют в окислительно-восстановительных процессах, обладают антиоксидантными свойствами. По химическому строению они представляют собой производные флавана (2-фенилхромана) и подразделяются на флаваноны, флавоны, флавонолы, катехины.

Из индивидуальных веществ, обладающих Р-витаминной активностью, в фармакопею включен препарат рутин.



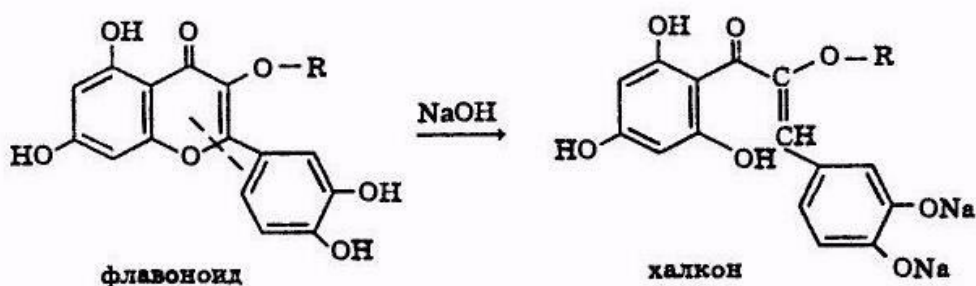
Рутин - представляет собой 3-рамногликозид кверцетина. Сахарная часть его молекулы – дисахарид включает D-глюкозу и L-рамнозу. Агликоном является кверцетин, который также применяется как индивидуальный препарат.



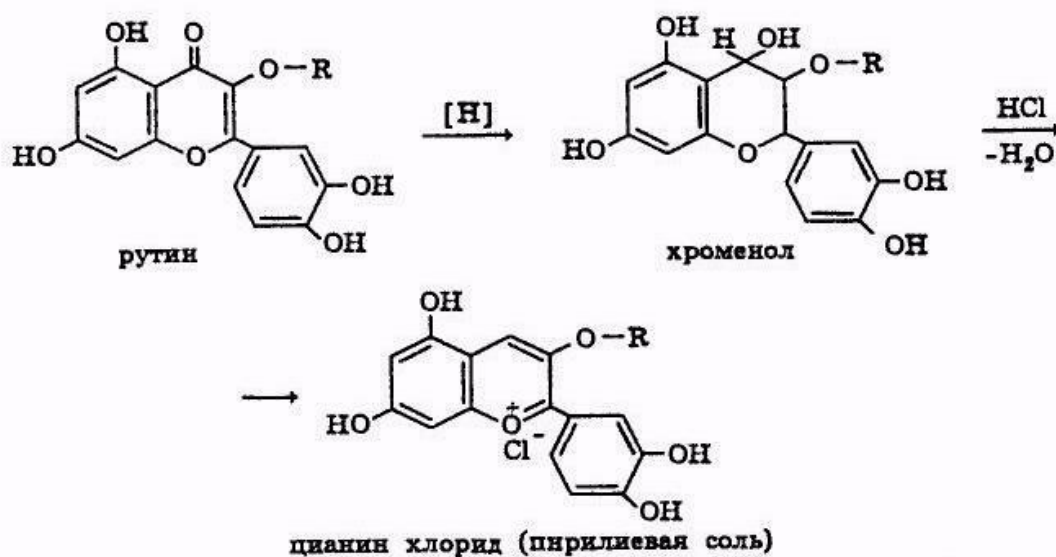
Применяют препараты витамина Р для профилактики и лечения гипо- и авитаминоза Р и при заболеваниях, сопровождающихся нарушением проницаемости сосудов; геморрагических диатезах, кровоизлияниях в сетчатку глаза, капилляротоксикозах, лучевой болезни, септическом эндокардите, ревматизме, гломерулонефрите, гипертонической болезни, арахноидите, аллергических заболеваниях, кори, скарлатине, сыпном тифе и др., а также для профи-

лактики и лечения поражений капилляров, связанных с применением антикоагулянтов (неодикумарина, фенилина и их аналогов), салицилатов.

Наличие фенольных гидроксильных групп в молекуле рутина легко установить цветной реакцией с хлоридом железа (III) (темно-зеленое окрашивание). Рутин образует комплексные соли с солями других тяжелых металлов, например, с солями свинца (выпадает оранжевый осадок). Присутствие фенольного гидроксильного гидроксильного обуславливает положительную реакцию с раствором формальдегида в серной кислоте (красно-оранжевое окрашивание) и реакцию образования азосоединения (красно-бурная окраска). ГФ рекомендует для испытания подлинности рутина цветную реакцию с раствором гидроксида натрия (желто-оранжевое окрашивание). Окраска обусловлена превращением флавоноида в халкон с раскрытием пиранового цикла:



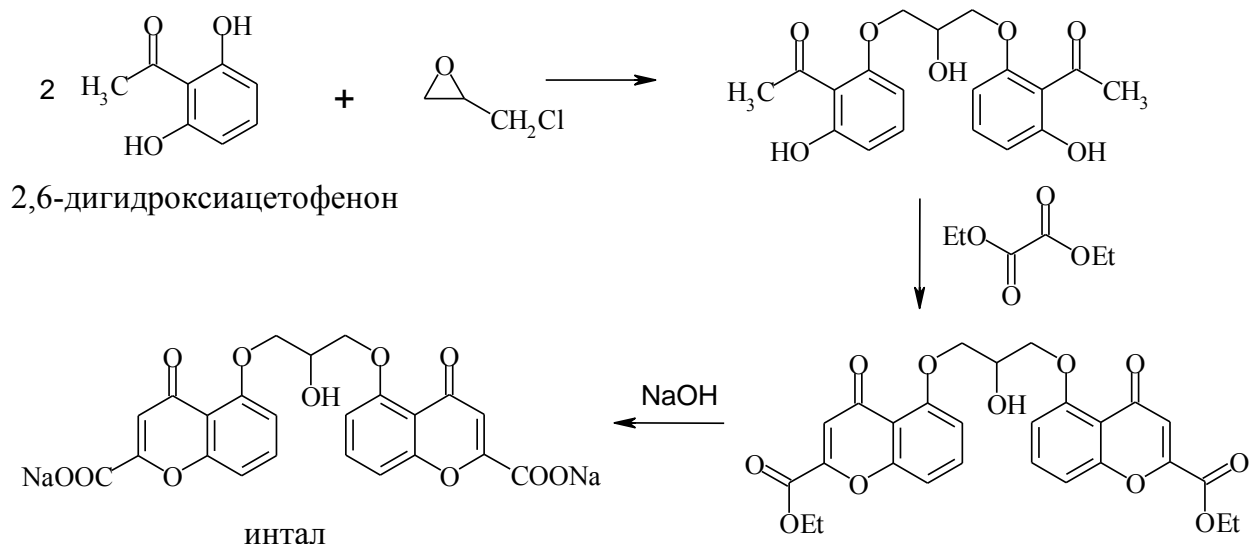
Цветная реакция происходит при действии на рутин порошком магния и концентрированной соляной кислотой в спиртовой среде (красное окрашивание). Это испытание известно под названием *цианиновой реакции*. Она основана на образовании окрашенных пирилиевых солей при восстановлении водородом флавоноидов, в том числе рутина:



Наличие глюкозы в рутине обнаруживают после гидролиза в кислой среде с помощью реактива Фелинга. Подлинность рутина подтверждают также пу-

тем кислотного гидролиза, который происходит в результате кипячения (с обратным холодильником) в присутствии серной кислоты. Образующийся кверцетин, перекристаллизованный из спирта, имеет температуру плавления $308\text{ }^{\circ}\text{C}$. Эту методику используют для гравиметрического определения рутина. Для испытания подлинности, чистоты и количественного определения рутина используют метод УФ-спектрофотометрии. Подлинность подтверждают по наличию двух максимумов светопоглощения при длинах волн 259 ± 1 и $362,5 \pm 1$ нм. Примесь кверцетина в рутине и количественное содержание последнего определяют по соотношению значений оптических плотностей при длинах волн 375 и 362,5 нм.

Кромалин (интал) – относится к производным хромона. Кромалин получают взаимодействием 2,6-дигидроксиацетофенона с эпихлоргидрином, при котором происходит как реакция замещения атома хлора, так и раскрытие эпоксидного цикла с образованием *бис*-продукта. Циклизацией последнего в *бис*-хромоновое производное с помощью диэтилоксалата и последующим щелочным гидролизом сложноэфирных групп получают искомый кромалин.



Кромалин стабилизирует мембраны тучных клеток, угнетая высвобождение из них медиаторов аллергии и препятствует развитию бронхоспазма. Используется в качестве профилактического средства при бронхиальной астме, а также при аллергических ринитах.

Подлинность кромалина устанавливают по ИК- и УФ-спектрам. Количественное определение проводят методом неводного титрования в смеси пропиленгликоля, 2-пропанола и диоксана (25:5:30), титрант – 0.1 М р-р хлорной кислоты в диоксане.

Характеристические полосы в УФ-спектре: 238, 326 нм.

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1635, 1305, 1264, 1069, 1047, 805 cm^{-1} (рис. 37).

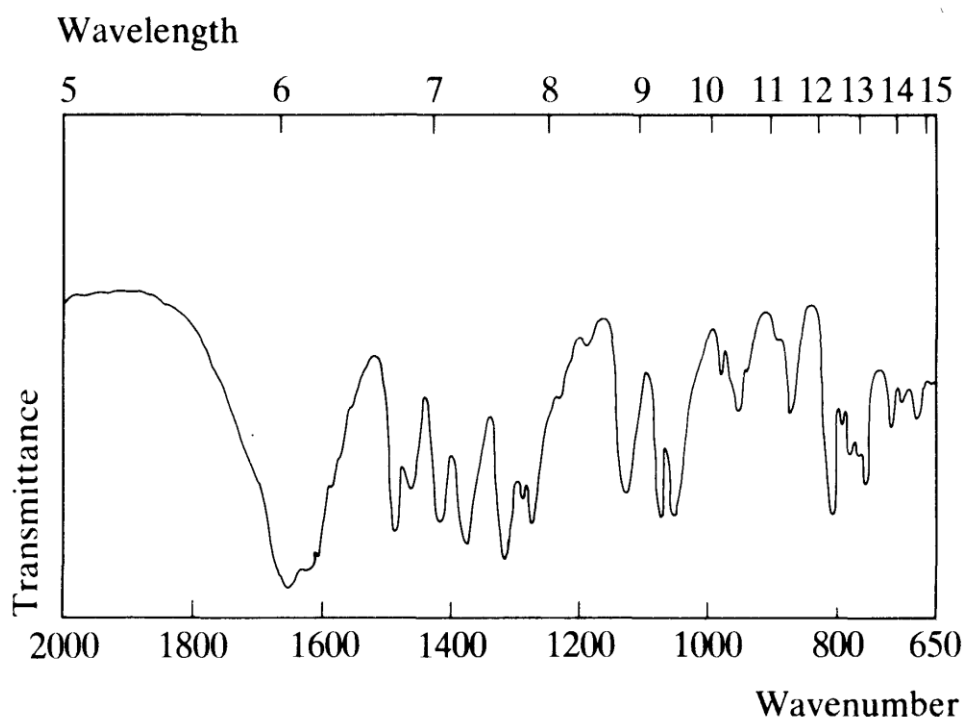


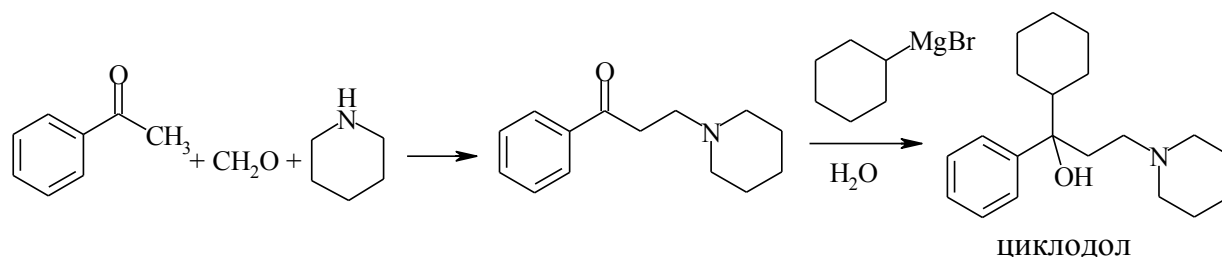
Рис. 37. ИК-спектр кромолина

Характеристические пики в масс-спектре (m/z): 207, 206, 201, 178, 162, 108, 51, 44.

2.8 Производные пиперидина и пиперазина

Пиперидин является структурной основой целого ряда лекарственных веществ, отличающихся по фармакологическому действию.

Тригексифенидил (циклодол) – 1-циклогексил-1-фенил-3-пиперидинопропан-1-ол получают исходя из ацетофенона. Его аминометилированием с применением пиперидина получают соответствующее основание Манниха, присоединяют циклогексилмагнийбромид и гидролизуют.

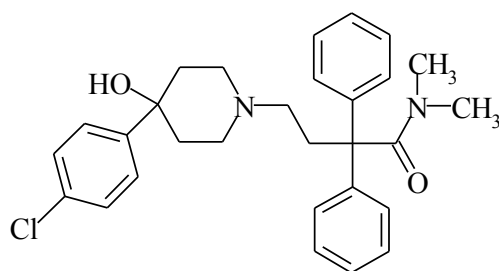


Циклодол – антипаркинсоническое средство, обладающее центральным и периферическим антихолинергическим действием, а также прямым релаксирующим действием на гладкие мышцы. Применяется при паркинсонизме как в виде монотерапии, так и в комбинации с леводопой.

Циклодол по МФ идентифицируют по ИК-спектру поглощения, который должен соответствовать спектру стандартного образца или спектру сравнения. УФ-спектр раствора циклодола в этаноле имеет максимум поглощения при 257 нм. При испытании препарата на подлинность обнаруживают хло-

рид-ион. Из раствора циклодола действием гидроксида натрия выделяют основание, извлекают его эфиром, который потом отгоняют. Затем устанавливают температуру плавления основания циклодола (114—116°C). Циклодол осаждают в виде пикрата (желтый осадок). Циклодол из водного раствора можно осадить хлорной кислотой. Температура плавления перекристаллизованного осадка 173—176 °С. Количественное определение циклодола выполняют методом неводного титрования, используя общий принцип определения гидрохлоридов органических оснований.

Лоперамид (имодиум). По химической структуре имеет элементы сходства с промедолом (см. разд. 2.10, опиодные анальгетики), но выраженного анальгезирующего влияния не оказывает. Вместе с тем он активно тормозит перистальтику кишечника, что является одной из характерных особенностей опиатов.

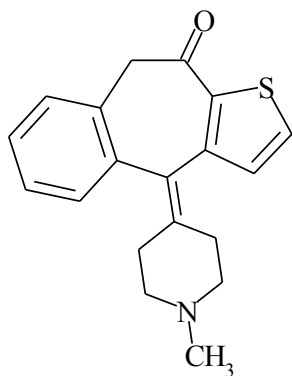


лоперамид

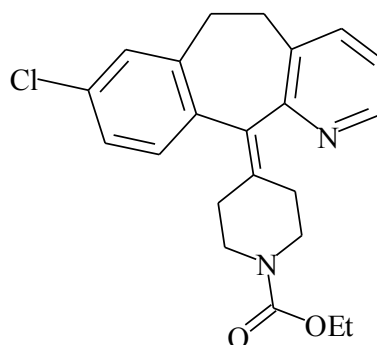
Лоперамид применяют в качестве симптоматического средства при острой и хронической диарее.

Подлинность лоперамида устанавливают по УФ- и ИК-спектрам сравнением со стандартными образцами. Количественно определяют неводным титрованием в ледяной уксусной кислоте в присутствии ацетата ртути.

Кетотифен (задитен) – антиаллергический препарат. Блокирует высвобождение гистамина, подавляя накопление в дыхательных путях эозинофилов.



кетотифен



лоратадин

Препарат обладает антианафилактической активностью, связанной со способностью тормозить высвобождение гистамина и других медиаторных веществ из тучных клеток. Предупреждает или уменьшает реакции (кожные, бронхоспазм и др.), вызываемые антигенами. Применяют для лечения (главным образом для предупреждения приступов) бронхиальной астмы, аллер-

гических бронхитов, сенной лихорадки, аллергических ринитов, аллергических кожных реакций.

Характеристические полосы в УФ-спектре: водная кислота - 297 нм, водная щелочь – 237, 302 нм (рис. 38).

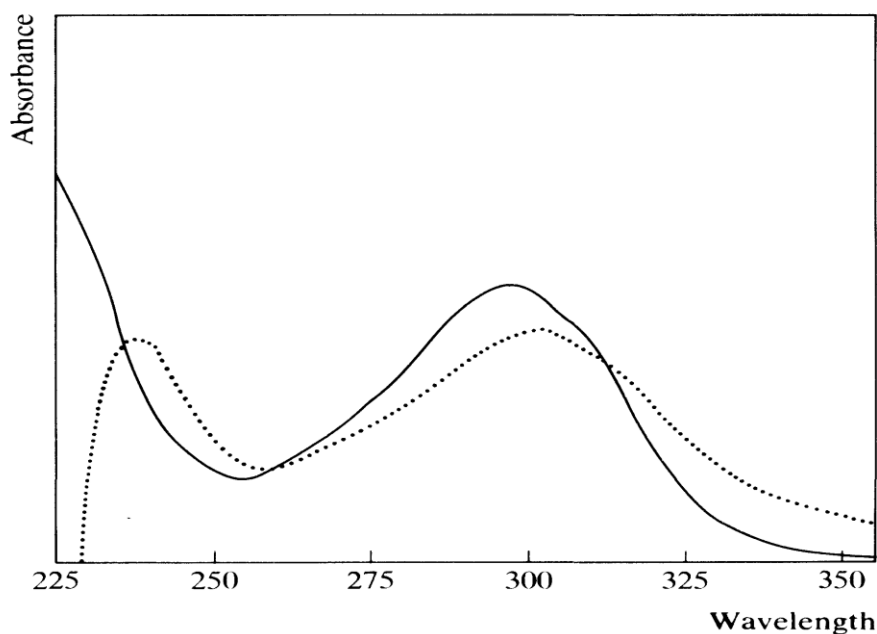


Рис. 38. УФ-спектр кетотифена

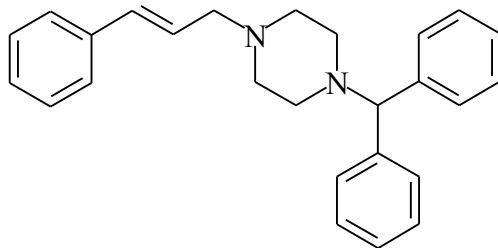
Характеристические полосы в ИК-спектре: 1720, 1650, 1302, 1280, 1255, 1180 см^{-1} .

Характеристические пики в масс-спектре (m/z): 309, 98, 96, 70, 58, 57, 44, 42.

Лоратадин (кларитин) по структуре близок к кетотифену. Является высокоактивным блокатором гистаминовых H_1 -рецепторов длительного действия. Отличительной особенностью препарата является отсутствие выраженного седативного действия.

Подлинность кетотифена и лоратадина устанавливают по ИК- и УФ-спектрам, а также методом ТСХ, сравнивая со стандартными образцами. Количественное определение проводят методом неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты, титрант – 0.1 М р-р хлорной кислоты.

Циннаризин (стугерон) – *транс*-1-циннамил-4-дифенилметилпиперазин. Блокатор кальциевых каналов с относительно выраженным влиянием на сосуды головного мозга. Улучшает мозговое, коронарное и периферическое кровообращение, снижает тонус гладкой мускулатуры артериол. Улучшает микроциркуляцию. Повышает устойчивость тканей к гипоксии.



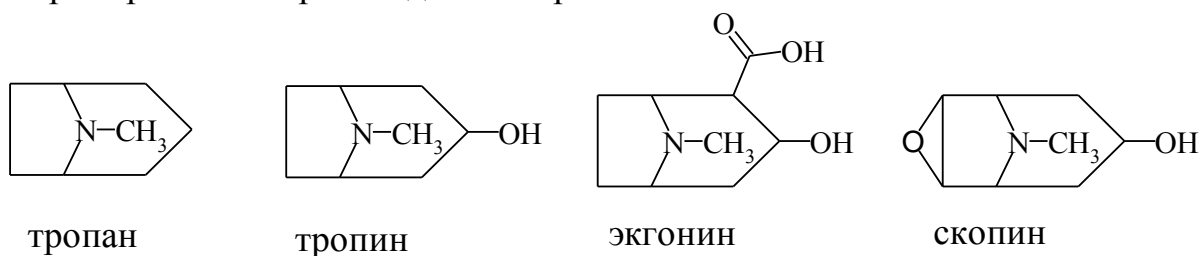
циннаризин

Механизм действия связан с непосредственным спазмолитическим влиянием на гладкую мускулатуру сосудов, потенцированием действия на сосуды мозга CO_2 , уменьшением реакции на биогенные сосудосуживающие вещества (типа ангиотензина). Препарат обладает также противогистаминной активностью. Циннаризин относится к антагонистам кальция. Он ингибирует поступление в клетки ионов кальция и уменьшает содержание кальция в депо плазмолеммы (сарколеммы). Применяют главным образом при нарушениях мозгового кровообращения, связанных с гипертонической болезнью и ранними формами атеросклероза сосудов мозга. Назначают циннаризин также при чувствительных и двигательных нарушениях после травм мозга, при мигрени, болезни Меньера, нарушениях периферического кровообращения (перемежающаяся хромота). Может назначаться как противогистаминное средство при аллергических заболеваниях.

Подлинность циннаризина устанавливают по совпадению ИК-спектра со стандартным образцом. УФ-спектр 0.001%-го раствора в этаноле имеет максимумы поглощения при 229 и 253 нм. Раствор циннаризина в 0.1 М р-ре хлороводородной кислоты после прибавления хромовой кислоты образует желто-оранжевый осадок. Количественное определение проводят методом неводного титрования в среде смеси муравьиной кислоты и уксусного ангидрида, титрант – 0.1 М р-р хлорной кислоты.

2.9 Производные тропана

Тропан представляет собой бициклическое основание, включающее два конденсированных гетероцикла: пирролидин и пиперидин. Он является структурной основой ряда алкалоидов и их синтетических аналогов. По химическому строению они могут быть разделены на две группы: производные спирта тропина и производные спиртокислоты эргонина.

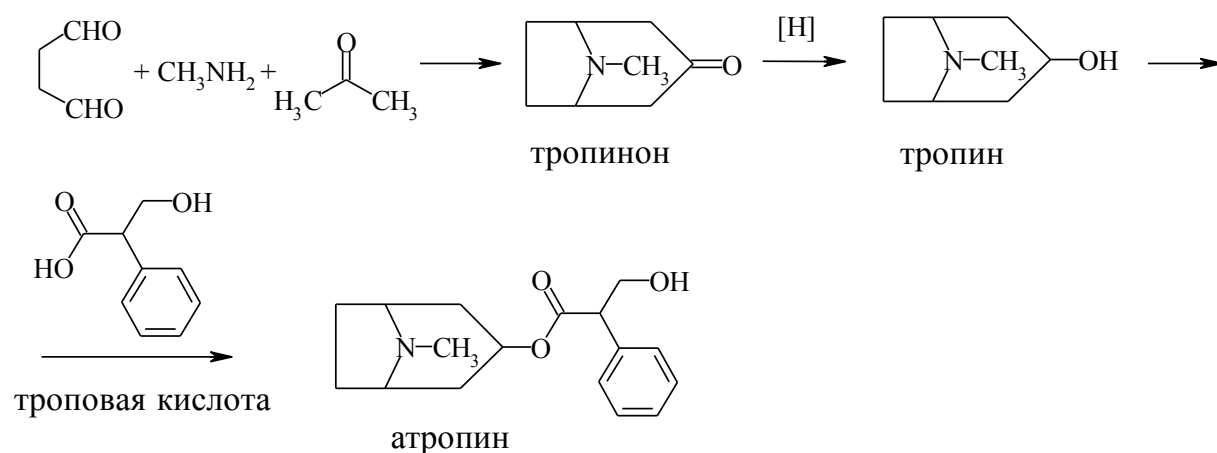


Атропин – тропиновый эфир *d,l*-троповой кислоты. Алкалоид, содержащийся в растениях сем. пасленовых: красавке, белене, различных видах дурмана.

Основной фармакологической особенностью атропина является его способность блокировать м-холинорецепторы. Атропин делает их нечувствительными к ацетилхолину, образующемуся в области окончаний постганглионарных парасимпатических (холинергических) нервов. Эффекты действия атропина противоположны поэтому эффектам, наблюдающимся при возбуждении парасимпатических нервов. Введение атропина в организм сопровождается уменьшением секреции слюнных, желудочных, бронхиальных, пото-

вых желез, поджелудочной железы, учащением сердечных сокращений (вследствие уменьшения тормозящего действия на сердце блуждающего нерва), понижением тонуса гладкомышечных органов (bronхи, органы брюшной полости и др.). Под влиянием атропина происходит сильное расширение зрачков. Атропин проникает через гематоэнцефалический барьер и оказывает сложное влияние на центральную нервную систему. Он обладает центральными холинолитическими свойствами и вызывает у больных паркинсонизмом уменьшение дрожания и мышечного напряжения. Вместе с тем его сильное влияние на периферические м-холинорецепторы приводит к ряду осложнений (сухость во рту, сердцебиение и др.), затрудняющих его длительное применение для этих целей. В больших дозах атропин стимулирует кору головного мозга и может вызвать двигательное и психическое возбуждение, сильное беспокойство, судороги, галлюцинаторные явления. В терапевтических дозах атропин возбуждает дыхание, большие дозы могут, однако, вызвать паралич дыхания. Применяют атропин при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, пилороспазме, холецистите, желчнокаменной болезни, при спазмах кишечника и мочевых путей, бронхиальной астме, для ограничения секреции слюнных, желудочных и бронхиальных желез, при брадикардии в результате повышения возбудимости блуждающего нерва. При болях, связанных со спазмами гладкой мускулатуры, атропин часто вводят вместе с анальгезирующими средствами (промедол, морфин и др.). В глазной практике атропин применяют для расширения зрачка с диагностической целью и для терапевтических целей при острых воспалительных заболеваниях и травмах глаза; вызываемое атропином расслабление мышц глаза способствует его функциональному покою и ускоряет ликвидацию патологического процесса.

Синтез атропина был осуществлен Робинсоном в 1917 г. по следующей схеме: трехкомпонентная конденсация янтарного альдегида, метиламина и ацетона приводит к образованию тропинона, восстановлением которого получают тропин. Этерификация последнего троповой кислотой дает рацемический атропин. Основание атропина переводят в сернокислую соль.



Кроме самого атропина, в медицинской практике применяют его синтетические аналоги, имеющие близкое строение и характер действия.

Характеристические полосы в УФ-спектре: водная кислота – 252, 258, 264 нм, щелочной сдвиг отсутствует (рис. 39).

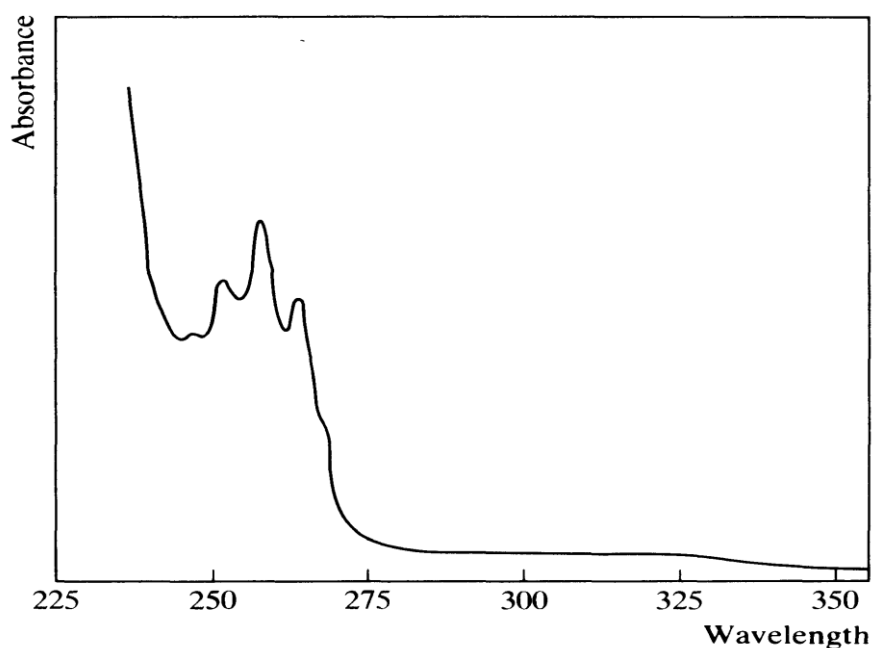


Рис. 39. УФ-спектр атропина

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1720, 1204, 1163, 1153, 1063, 1035 cm^{-1} (рис. 40).

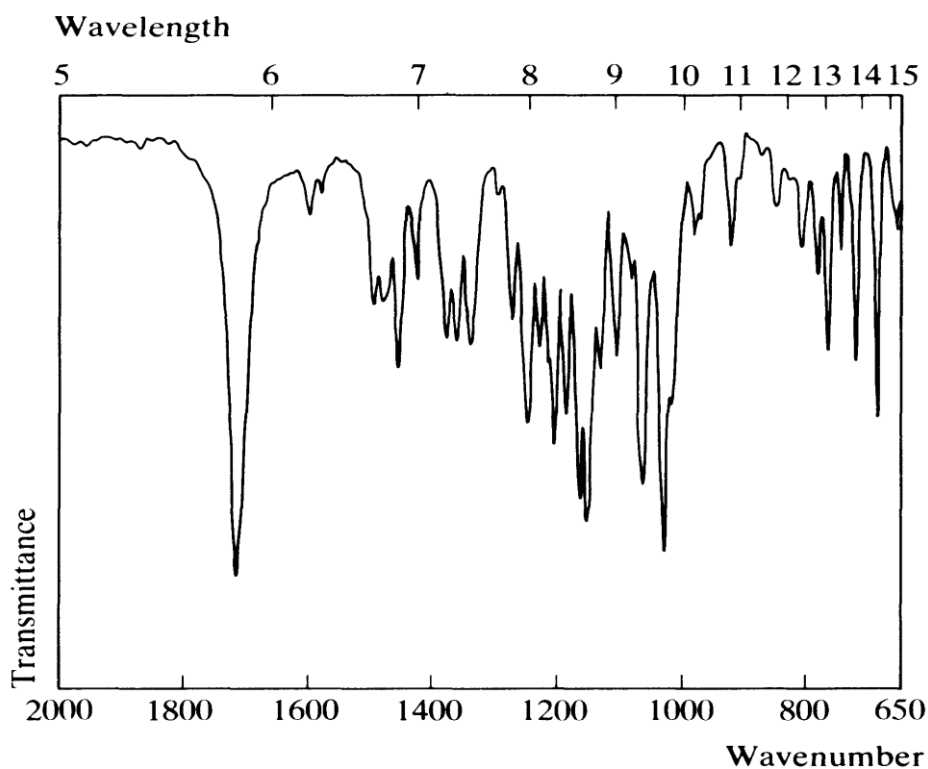


Рис. 40. ИК-спектр атропина

Характеристические пики в масс-спектре (m/z): 124, 103, 96, 94, 83, 82, 67, 42.

Гоматропин – тропиновый эфир миндальной кислоты. По строению и фармакологическим свойствам близок к атропину, отличается от последнего меньшей активностью и менее продолжительным действием.

Характеристические полосы в УФ-спектре: водная кислота – 252, 258, 264 нм, щелочной сдвиг отсутствует (рис. 41).

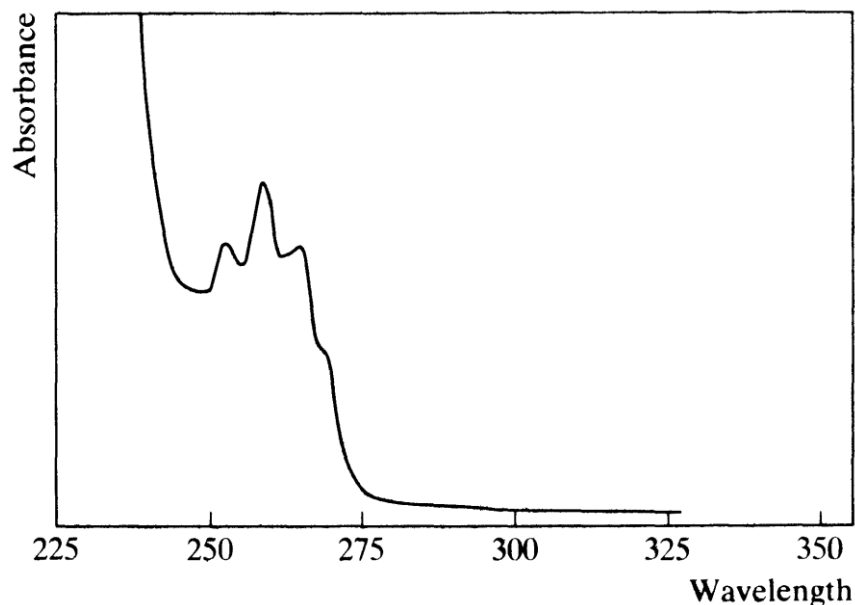


Рис. 41. УФ-спектр гоматропина

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1730, 1172, 1125, 1063, 1030, 735 cm^{-1} (рис. 42).

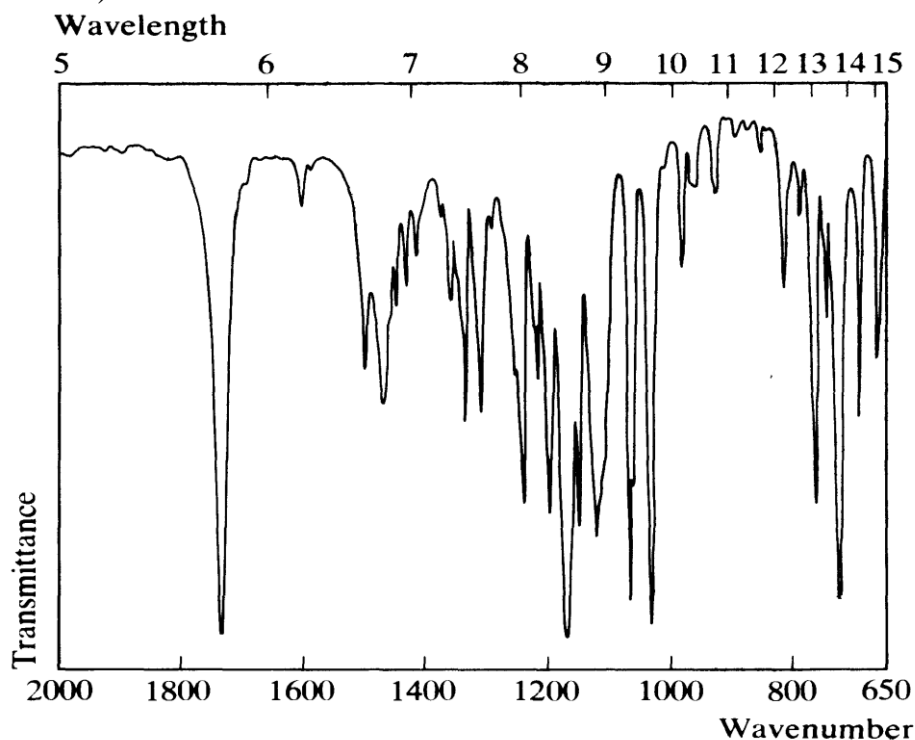
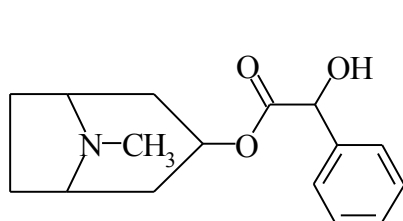


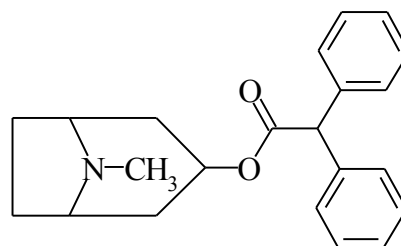
Рис. 42. ИК-спектр гоматропина

Тропагин – тропиновый эфир дифенилуксусной кислоты. По строению и фармакологическим свойствам тропагин близок к атропину; уменьшает

возбудимость периферических м-холинорецепторов и в связи с этим вызывает расслабление гладкой мускулатуры, уменьшение секреции, расширение зрачка. В этом отношении он менее активен, чем атропин, но более активен по влиянию на центральные холинорецепторы. Тропацин обладает ганглиоблокирующими свойствами. Оказывает также непосредственное спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру внутренних органов и кровеносных сосудов. Тропацин являеюя эффективным холинолитическим средством для лечения паркинсонизма и болезни Паркинсона. Назначают при спазмах гладкой мускулатуры органов брюшной полости, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхиальной астме и при других состояниях, сопровождающихся повышением тонуса блуждающего нерва и спазмами.

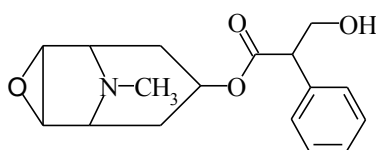


гоматропин



тропацин

Скополамин – скопиновый эфир *l*-троповой кислоты – алкалоид, содержащийся вместе с атропином в красавке, белене, дурмане, скополии. Применяют в виде гидробромида.

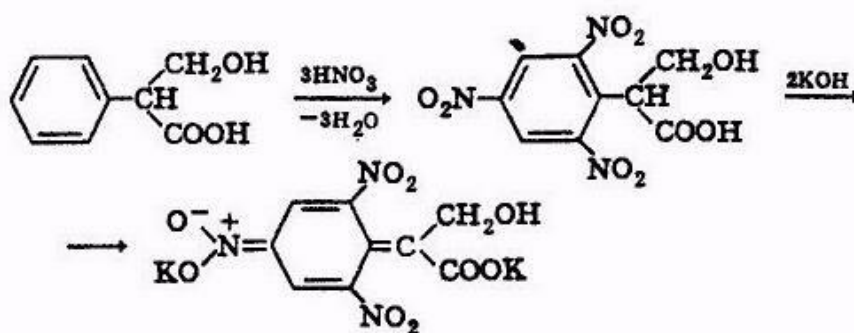


скополамин

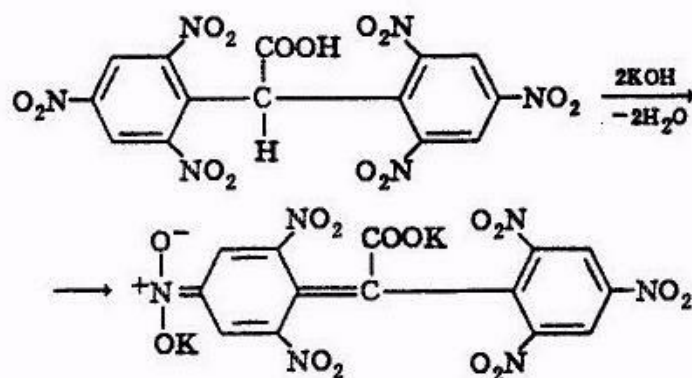
Химически скополамин близок к атропину; является бромистоводородной солью сложного эфира скопина и троповой кислоты. Близок к атропину по влиянию на периферические холинореактивные системы. Подобно атропину, вызывает расширение зрачка, паралич аккомодации, учащение сердечных сокращений, расслабление гладкой мускулатуры, уменьшение секреции пищеварительных и потовых желез. Оказывает также центральное холинолитическое действие. Скополамин применяют иногда в психиатрии в качестве успокаивающего средства, в неврологической практике - для лечения паркинсонизма, в хирургической практике вместе с анальгетиками (морфин, промедол) - для подготовки к наркозу, иногда как противорвотное и успокаивающее средство - при морской и воздушной болезни и с диагностической целью для расширения зрачка вместо атропина.

Известны спектрофотометрические методики идентификации атропина сульфата при длинах волн 252, 258 и 264 нм и скополамина гидробромида при 251 и 263 нм (растворитель вода). Количественное спектрофотометрическое определение с достаточной точностью выполнить в УФ-области не представляется возможным, так как удельный показатель поглощения в этих

условиях очень низкий (от 4,13 до 5,41). УФ-спектр 0,1%-ного водного раствора гоматропина гидробромида имеет максимумы поглощения при 252, 257 и 263 нм. Раствор тропифена в этаноле имеет максимумы светопоглощения при 259 и 265 нм, а в 0,025 М растворе гидроксида натрия — при 294 нм. В этих же условиях выполняют количественное спектрофотометрическое определение. Идентифицировать по абсолютным и относительным параметрам удерживания и количественно определить тропифен можно методом ГЖХ, а также методом ВЭЖХ на жидкостном хроматографе «Милихром». Для испытания подлинности атропина сульфата, скополамина гидробромида, тропизина и тропифена используют реакцию Витали - Морена. Реакция основана на гидролизе препаратов и нитровании выделившихся кислот (при выпаривании с концентрированной азотной кислотой). При действии на остаток после выпаривания спиртовым раствором гидроксида калия и ацетона происходит образование окрашенного в фиолетовый цвет соединения хиноидной структуры. Приводится схема реакции на примере троповой кислоты:

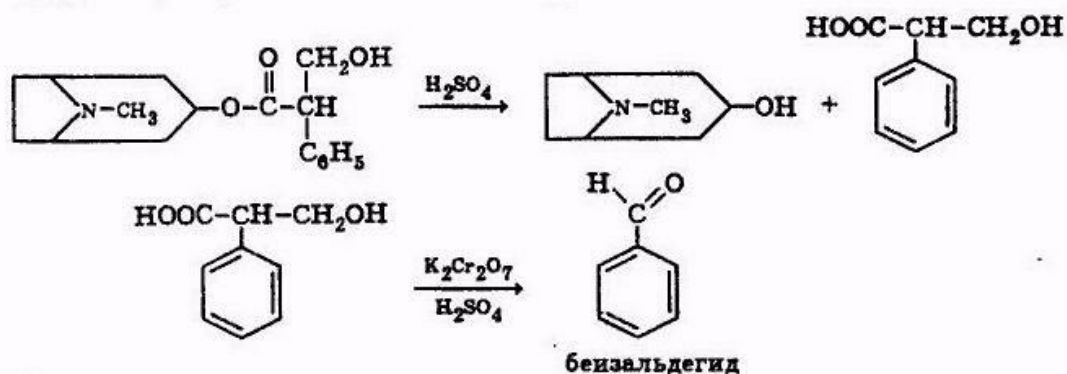


Дифенилуксусная кислота — составная часть структуры молекулы тропизина, как и троповая кислота, имеет ароматические ядра, также способные нитроваться:

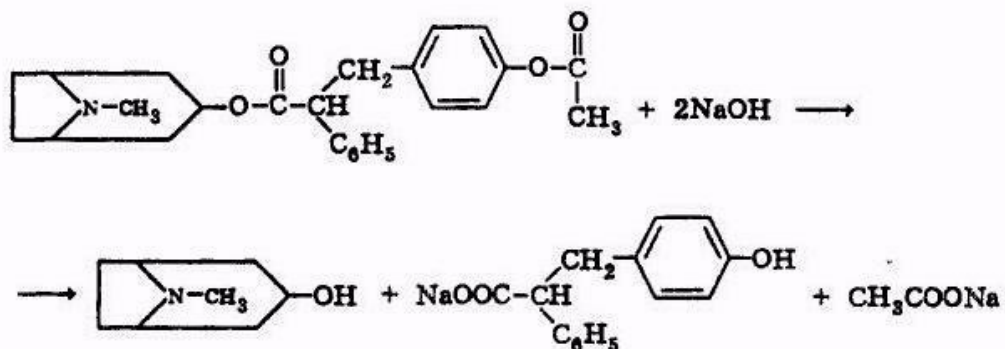


Гоматропина гидробромид не дает реакции Витали - Морена, что позволяет отличать его от других препаратов этой группы. Общая реакция на препараты заключается в осаждении оснований из растворов действием гидроксидов щелочных металлов. ГФ рекомендует эту реакцию для установления подлинности атропина сульфата и гоматропина гидробромида, основания которых

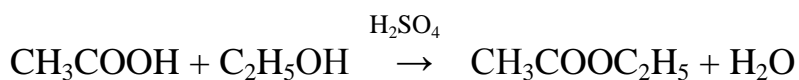
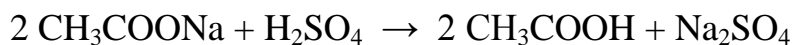
имеют характерную температуру плавления. Препараты можно также идентифицировать *осадительными* (общеалкалоидными) реактивами: раствором пикриновой кислоты, раствором иода, реактивом Марки, Драгендорфа и др. При нагревании основания атропина с раствором серной кислоты в присутствии кристалла дихромата калия ощущается запах горького миндаля вследствие образования бензальдегида:



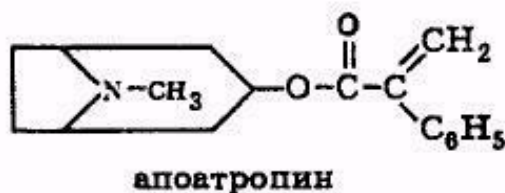
В аналогичную реакцию окисления дихроматом калия вступают гоматропина и скополамина гидробромиды. Атропина сульфат и скополамина гидробромид в отличие от других алкалоидов не дают цветных реакций с концентрированной серной или азотной кислотой. Однако раствор *n*-диметиламинобензальдегида в концентрированной серной кислоте образует с этими препаратами продукты конденсации, имеющие малиновое окрашивание; β -нафтол в том же растворителе — зеленое окрашивание и флуоресценцию; гексаметилентетрамин — розовую флуоресценцию. Скополамина гидробромид с молибдатом аммония в присутствии соляной кислоты приобретает слабую серовато-желтую окраску, интенсивность которой усиливается при нагревании, а затем она переходит в темно-синюю. Если использовать вместо соляной серную кислоту, то синяя окраска появляется без предварительного нагревания. Из раствора гоматропина гидробромид в воде после добавления нескольких капель 0,1 М раствора иода выпадает бурый осадок полииодида. Основание гоматропина при нагревании со спиртовым раствором дихлорида ртути образует характерно окрашенные продукты.



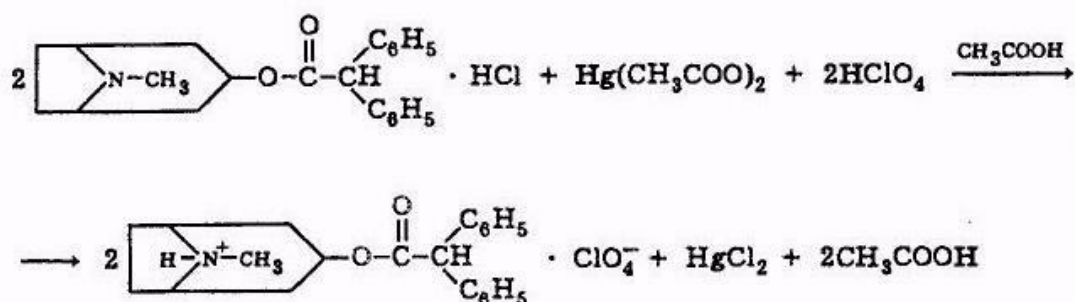
Тропафен отличают от тропацина путем обнаружения ацетоксигруппы по образованию этилацетата, имеющего специфический запах. Происходят последовательно вначале реакция гидролиза (в щелочной среде), а затем реакция этерификации (в кислой среде):



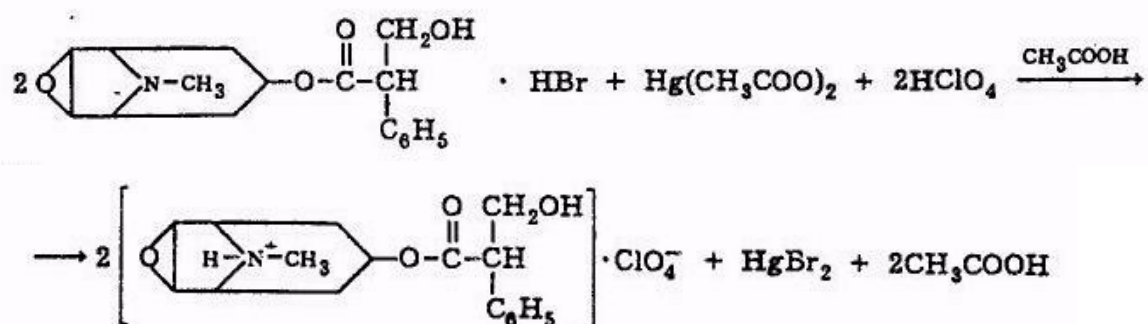
При испытании на чистоту в препаратах устанавливают отсутствие примесей посторонних алкалоидов. Это вызвано тем, что исходный продукт синтеза - тропин получают обычно гидролизом смеси алкалоидов, производных тропана. Поэтому, например, в гоматропина гидробромиде возможно наличие примесей атропина, гиосциамина, скополамина и других алкалоидов. Недопустимо содержание апоатропина в атропина сульфате, апоатропина и апоскополамина в скополамина гидробромиде. Эти посторонние алкалоиды обладают восстанавливающими свойствами вследствие наличия в молекуле непредельной связи:



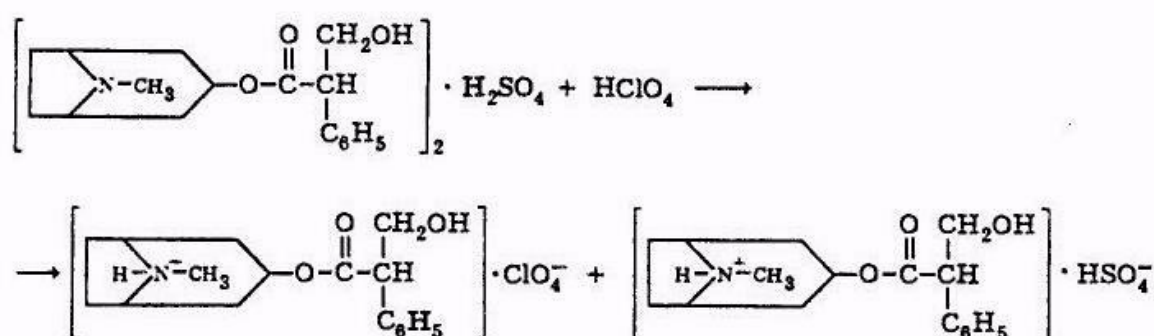
Количественное определение всех пяти препаратов выполняют методом неводного титрования. Титруют в среде безводной уксусной кислоты 0,1 М раствором хлорной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый). Титрование гидроклоридов (тропацина и тропифена), а также гидробромидов скополамина и гоматропина проводят в присутствии ацетата ртути (II), подавляющего диссоциацию галогенид-ионов. Так, например, при определении тропацина происходит следующий химический процесс:



Аналогичная схема лежит в основе количественного определения скополамина гидробромида:

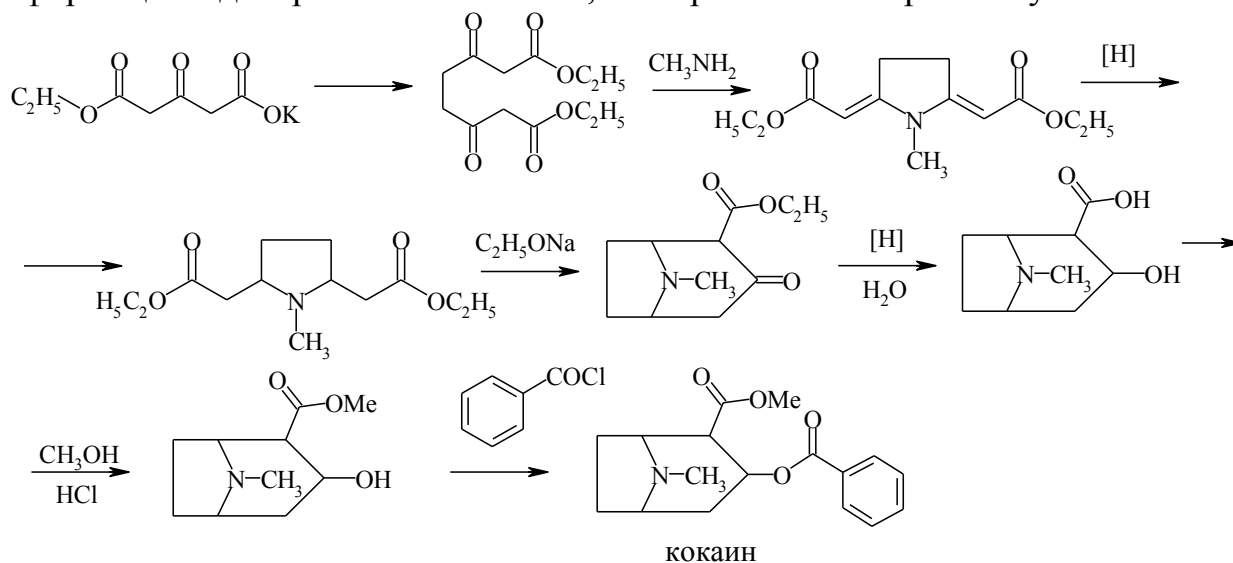


Атропина сульфат определяют без добавления ацетата ртути (II), так как серная кислота ведет себя как одноосновная кислота:



Кокаин – производное эгонины, был выделен в 1860 г. из листьев кокаинового куста, содержащего разные алкалоиды. В 1898 г. была установлена его структура. Большая часть добываемого из естественных источников кокаина получается полусинтетическим путем. С этой целью омылением смеси алкалоидов, извлеченных из листьев, получают эгонин, карбоксильную группу которого метилируют с получением метилового эфира эгонины. Далее его бензоилируют по гидроксильной группе.

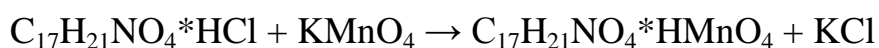
Синтетический путь получения кокаина исходит из калиевой соли этилового эфира ацетондикарбоновой кислоты, электролизом которой получают



этиловый эфир сукцинилдиуксусной кислоты. Его взаимодействие с метиламином приводит к 1-метил-2,5-дикарбэтоксиметилиденпирролидину, который восстанавливают, затем подвергают внутримолекулярной циклизации Дикмана с получением этилового эфира тропин-2-карбоновой кислоты. Восстановлением кето-группы и гидролизом получают экгонин, его метилируют, затем бензоилируют и получают рацемическую смесь, из которой выделяют D,L-кокаин.

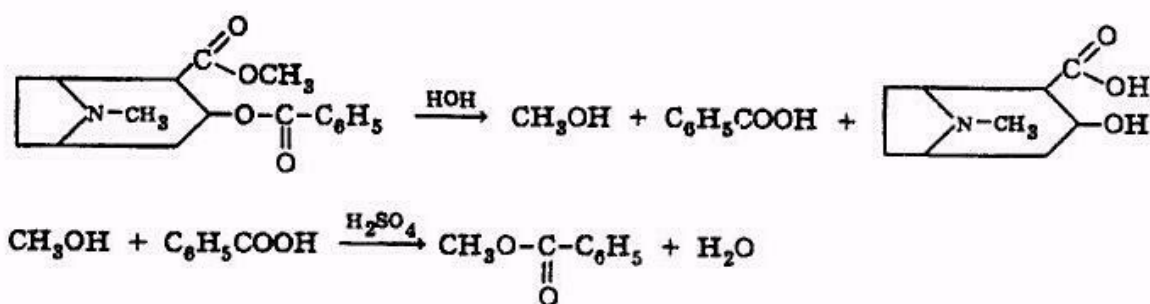
Кокаин был первым природным соединением, у которого была обнаружена местноанестезирующая активность, т. е. способность понижать или полностью подавлять возбудимость чувствительных нервных окончаний и тормозить проведение возбуждения по нервным волокнам. В дальнейшем было получено большое количество синтетических веществ, обладающих аналогичной активностью. Кокаин наряду с действием на чувствительные нервные окончания оказывает выраженное влияние на центральную нервную систему. При всасывании он может вызывать эйфорию, возбуждение, затем угнетение центральной нервной системы. При длительном применении вызывает нарушение функций нервной системы, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, дыхания; может развиваться болезненное пристрастие (кокаинизм). Из-за высокой токсичности кокаин имеет ограниченное применение - только как поверхностный анестетик для местной анестезии конъюнктивы и роговицы, слизистых оболочек полости рта, носа, гортани, для анестезии пульпы зуба.

ГФ рекомендует для установления подлинности кокаина капельную реакцию с 1%-ным раствором перманганата калия. Образуется кристаллический фиолетовый осадок перманганата кокаина (в отличие от новокаина):



Если к водному раствору кокаина прибавлять по каплям 5%-ный раствор хромовой кислоты, то от каждой капли появляется быстро исчезающее помутнение. При последующем добавлении концентрированной соляной кислоты появляется аморфный оранжево-желтый осадок. При нагревании препарата с концентрированной серной кислотой происходит кислотный гидролиз с образованием метилового спирта и бензойной кислоты. Последние взаимодействуют между собой, образуя метиловый эфир бензойной кислоты, имеющий характерный запах. После охлаждения выпадают кристаллы непрореагировавшей бензойной кислоты (растворяющиеся в спирте).

Кокаина гидрохлорид можно идентифицировать с помощью общеалкалоидных реактивов (пикриновой кислоты, раствора иода). Едкие щелочи осаждают из растворов препарата основание кокаина. Реакцию Витали - Морена



(в отличие от атропина, скополамина и тропafenа) кокаин не дает. Хлорид-ион открывают по образованию хлорида серебра. Количественное определение кокаина гидрохлорида по ГФ выполняют методом неводного титрования подобно другим гидрохлоридам слабых оснований (например, тропацина). Определить кокаина гидрохлорид можно также нейтрализацией 0,1 М раствором гидроксида натрия спиртовых растворов препарата в присутствии хлороформа (индикатор фенолфталеин) или обратным иодометрическим методом после осаждения полииодида кокаина $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4 \cdot \text{HI} \cdot \text{I}_2$.

Характеристические полосы в УФ-спектре: водная кислота – 233, 275 нм (рис. 43).

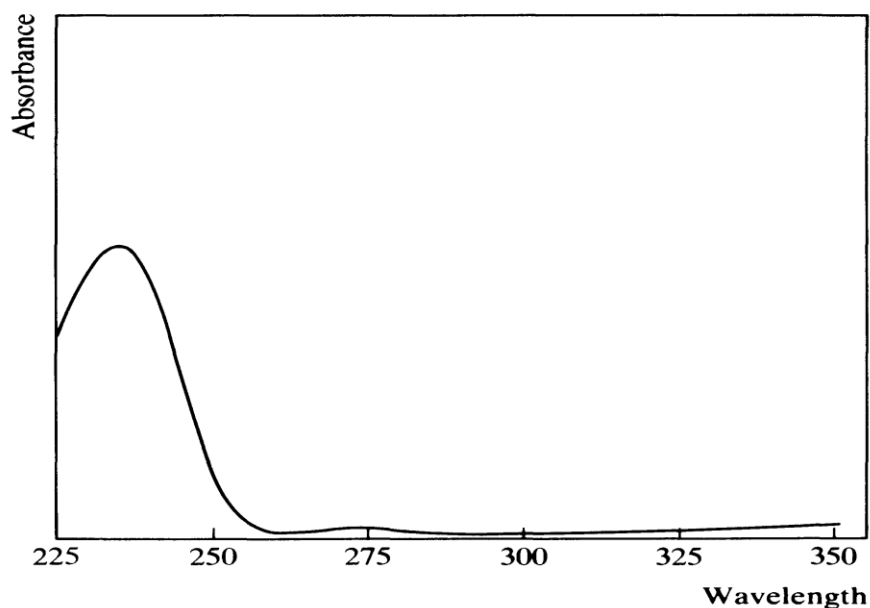


Рис. 43. УФ-спектр кокаина

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1738, 1710, 1275, 1110, 1037, 712 cm^{-1} (рис. 44).

Характеристические пики в масс-спектре (m/z): 303, 182, 105, 96, 94, 83, 82, 77.

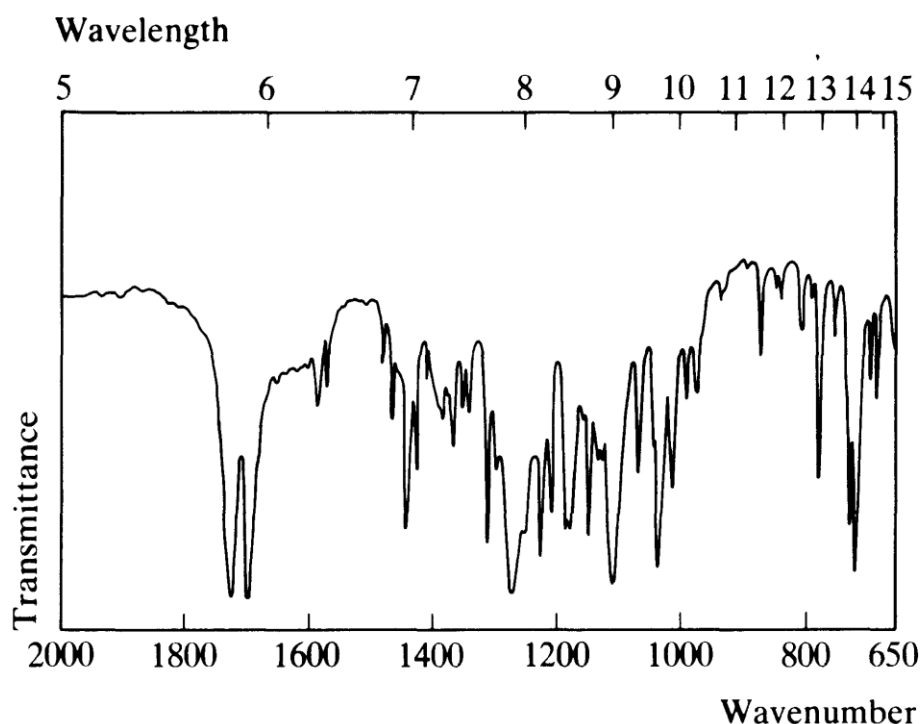


Рис. 44. ИК-спектр кокаина

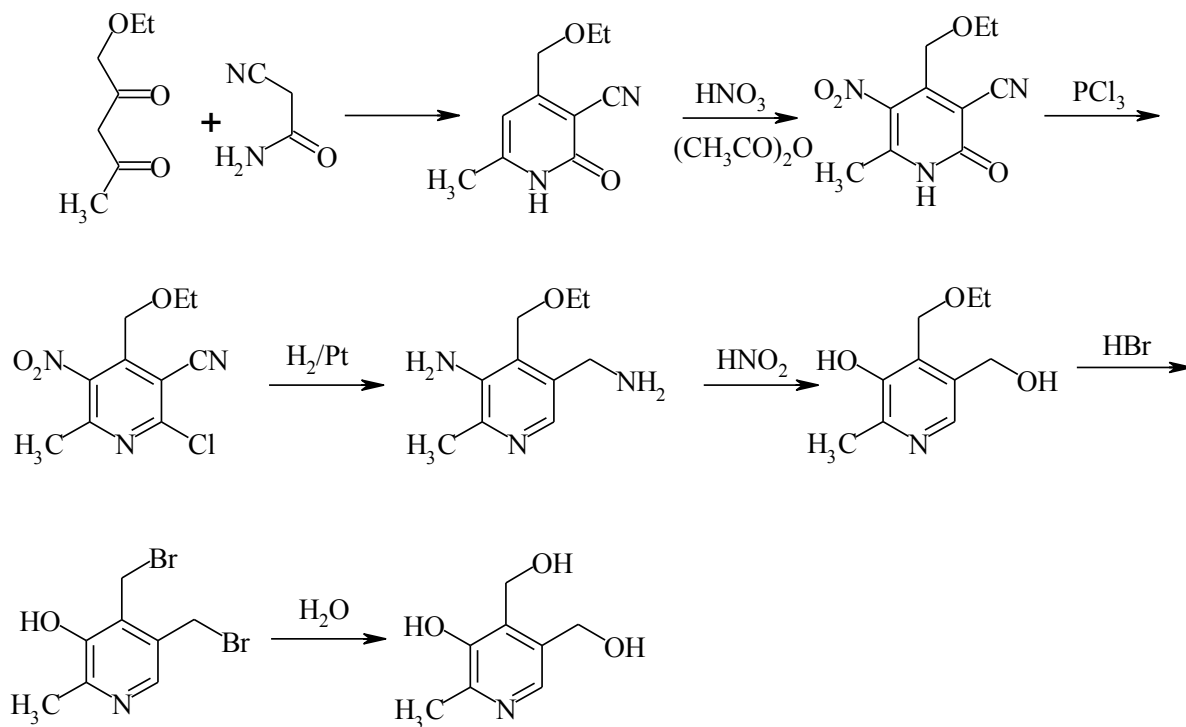
2.10 Производные пиридина, хинолина и изохинолина

К производным пиридина относится группа витаминов В₆. Они содержатся в дрожжах, неочищенных зернах злаков, картофеле, овощах, мясе, рыбе, молоке, печени трески и крупного рогатого скота, яичном желтке. В эту группу входят три родственных соединения: пиридоксин, пиридоксаль, пиридоксамин, которые могут быть превращены друг в друга с помощью соответствующих реакций. Фармакопейным препаратом является пиридоксина гидрохлорид.



Ниже представлена схема синтеза пиридоксина.

Пиридоксин играет большую роль в обмене веществ. Он необходим для нормального функционирования центральной и периферической нервной системы. Поступая в организм, он фосфорилируется, превращаясь в пиридоксаль-5-фосфат и входит в состав ферментов, осуществляющих декарбоксилирование и переаминирование аминокислот. Пиридоксин участвует в процессах жирового обмена, улучшает липидный обмен при атеросклерозе.



Пиридоксин применяют при различных заболеваниях: гиповитаминозе В₆, токсикозах беременных, анемиях, заболеваниях нервной системы (паркинсонизм, невриты, радикулиты и др.), при острых и хронических гепатитах. В дерматологической практике применяют при дерматитах и нейродерматитах, опоясывающем лишае, псориазе и др.

Характеристические полосы в УФ-спектре: водная кислота – 290 нм, фосфатный буфер – 254, 324 нм.

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1540, 1277, 1212, 1086, 1015, 870 см^{-1} (рис. 45).

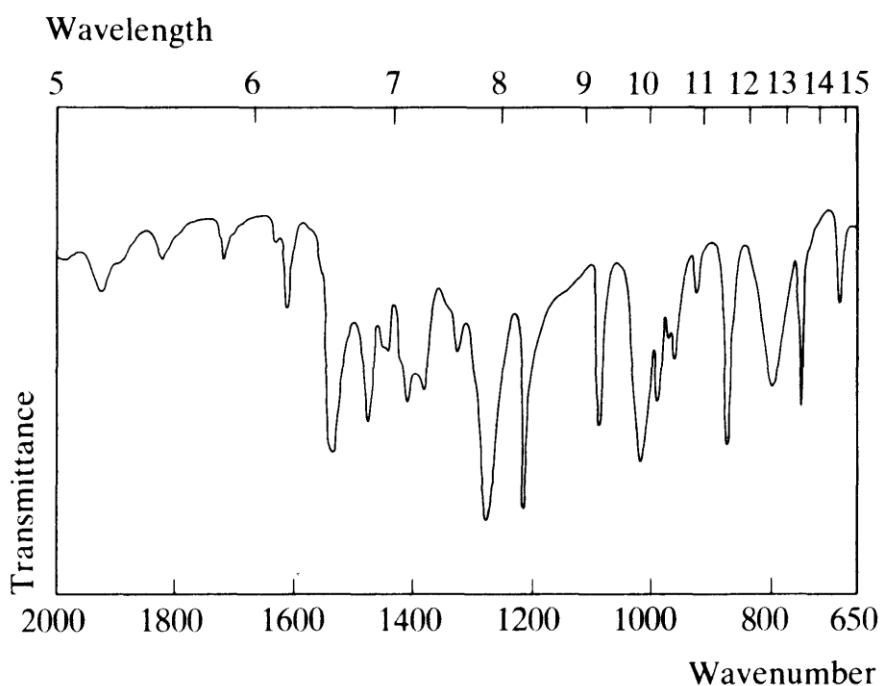
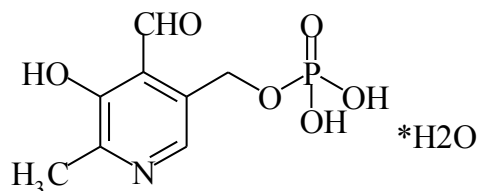


Рис. 45. ИК-спектр пиридоксина

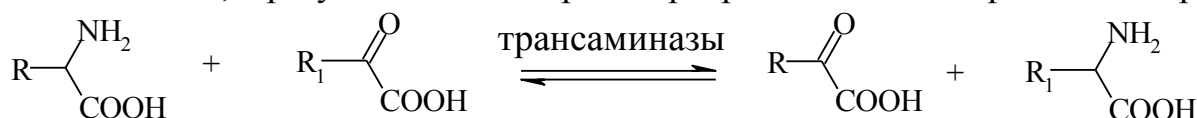
Характеристические пики в масс-спектре (m/z): 151, 150, 149, 122, 106, 94, 53, 51.

Пиридоксальфосфат является коферментной формой витамина В₆, обладает его свойствами. Отличается тем, что оказывает быстрый терапевтический эффект и может применяться в случаях, когда нарушено фосфорилирование пиридоксина.

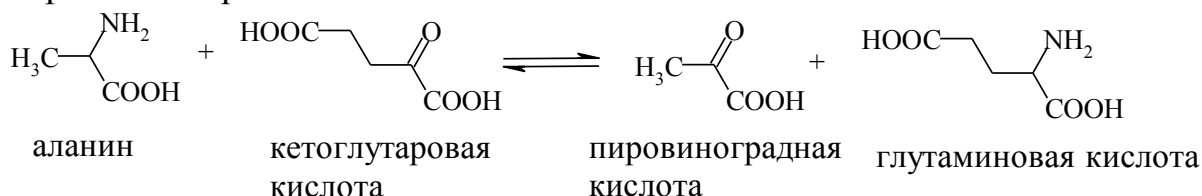


пиридоксальфосфат

Белковая пища в организме гидролизруется до аминокислот, в переработке которых участвуют десятки различных ферментов. Важнейшими из них являются *трансаминазы*. Они переносят аминогруппы от α-аминокислот к α-кетокислотам, в результате чего первые превращаются во вторые и наоборот.

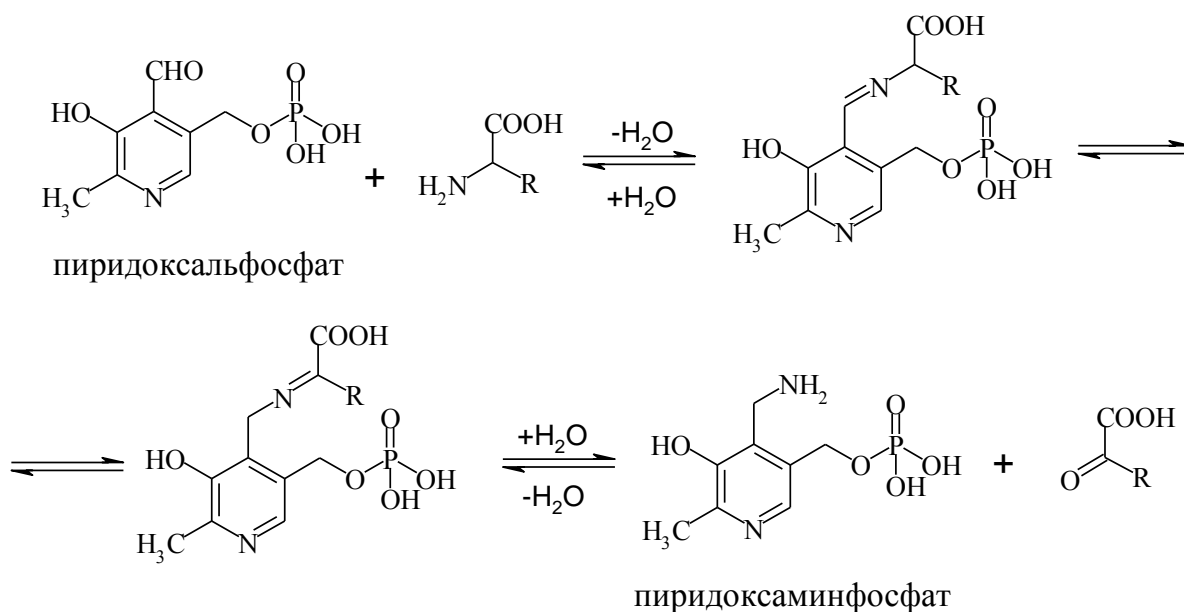


Например, при переносе аминогруппы от аланина к α-кетоглутаровой кислоте образуются пировиноградная и глутаминовая кислоты. Реакции трансаминирования обратимы.

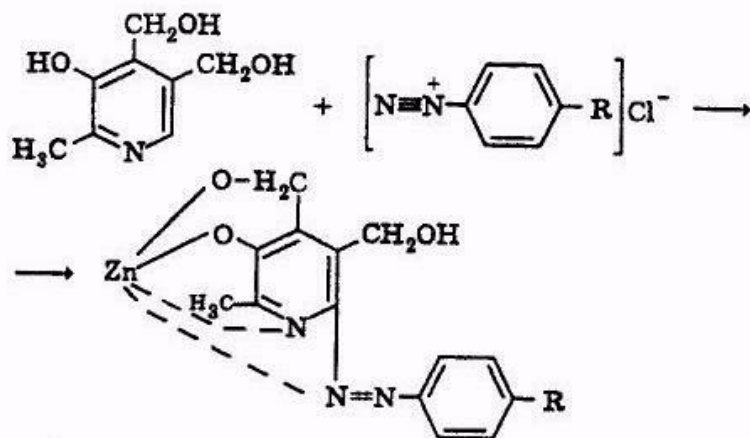


Во всех трансаминазах коферментом служит пиридоксальфосфат. Его роль заключается в образовании азометиновой связи (основание Шиффа) с аминогруппой аминокислоты. Далее происходит таутомерное превращение со сдвигом двойной связи к аминокислотному фрагменту с последующим гидролитическим отщеплением образующейся кетокислоты.

Установить подлинность пиридоксина гидрохлорида и пиридоксальфосфата можно по УФ-спектрам. Растворы препаратов в фосфатном буферном растворе (рН 7) имеют максимумы поглощения у пиридоксина гидрохлорида при 254 и 324 нм, а у пиридоксальфосфата — при 330 и 388 нм. Фенольный гидроксил обнаруживают с помощью иона железа (III) (красное окрашивание, исчезающее от добавления разведенной серной кислоты). Наличие фенольного гидроксила в молекуле пиридоксина и в пара-положении по отношению к нему незамещенного атома водорода создает возможности для

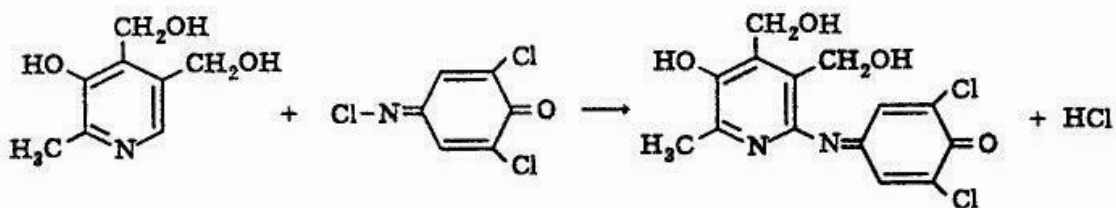


получения азокрасителей с различными диазосоединениями. А.М. Алиевым предложен способ идентификации и фотокolorиметрического определения пиридоксина с помощью этой реакции. Для повышения стойкости образующихся окрашенных азосоединений им разработан способ, основанный на получении металлокомплекса пиридоксина с азокрасителем. В качестве реактива использована стабилизированная хлоридом цинка соль диазония. Образование металлокомплекса пиридоксина с азокрасителем происходит по схеме:

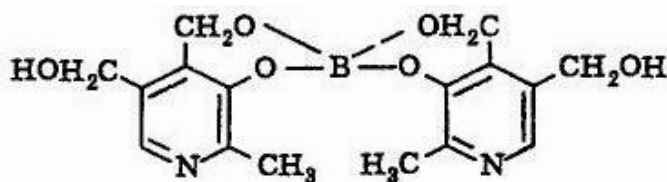


Эта реакция специфична для витаминов группы В₆ и позволяет их дифференцировать по различной окраске. Пиридоксина гидрохлорид образует стойкое красно-фиолетовое окрашивание, пиридоксамина дигидрохлорид — красное, пиридоксаль — желто-оранжевое.

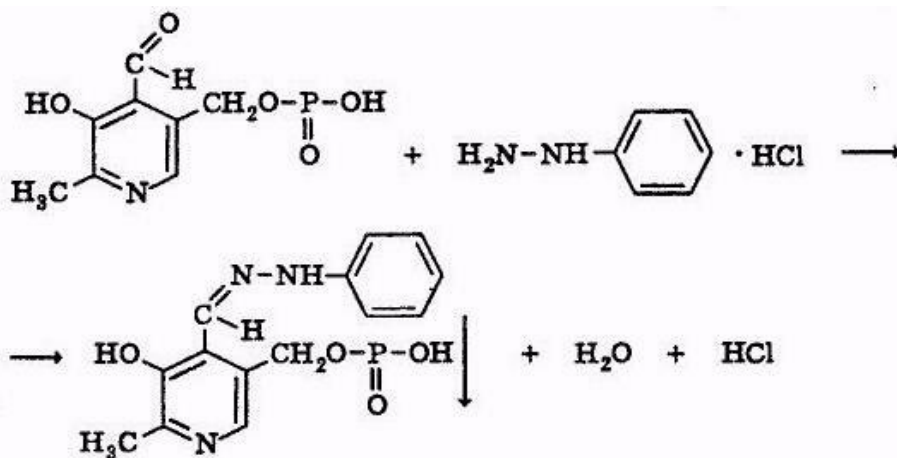
Идентифицировать пиридоксин можно по образованию индофенольного красителя с 2,6-дихлорхинонхлориминном. Образующийся окрашенный в голубой цвет продукт извлекают бутиловым спиртом:



В пиридитоле с помощью этой реакции идентифицируют пиридоксिनую часть молекулы. В присутствии борной кислоты образование индофенольного красителя не происходит, так как пиридоксин связывается в боратный комплекс:



Отсутствие положительной реакции в этих условиях служит подтверждением подлинности пиридоксина гидрохлорида. Из других реактивов используют для идентификации пиридоксина гидрохлорида гетерополикислоты — кремневольфрамовую и фосфоровольфрамовую. Они образуют белые осадки кремневольфрамата или фосфоровольфрамата пиридоксина. При действии на кристаллы пиридоксина гидрохлорида 1%-ным раствором ванадата аммония в концентрированной серной кислоте образуется сине-фиолетовое окрашивание, обусловленное восстановлением ванадия (V) до ванадия (IV) (синего цвета) или ванадия (II) (фиолетового цвета). Водный раствор пиридоксина гидрохлорида имеет в УФ-свете голубую флуоресценцию. Реактивом на альдегидную группу в молекуле пиридоксальфосфата служит фенилгидразина гидрохлорид, который при добавлении в виде солянокислого раствора вызывает образование желтого хлопьевидного остатка фенилгидразона:



Осадок растворяется при добавлении 0,1 М раствора гидроксида натрия. Пиридоксина гидрохлорид дает положительную реакцию на хлориды, а пиридоксальфосфат — на фосфаты (после разрушения при кипячении в присутст-

$$\begin{array}{c}
 \text{CH}_2\text{OH} \\
 | \\
 \text{HO} - \text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_2\text{OH})_2 - \text{N} \\
 | \\
 \text{H}_3\text{C}
 \end{array}
 \cdot \text{HCl} + 2\text{HClO}_4 + \text{Hg}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \longrightarrow$$

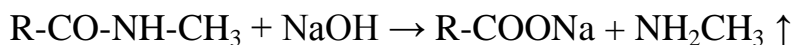
$$\begin{array}{c}
 \text{CH}_2\text{OH} \\
 | \\
 \text{HO} - \text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_2\text{OH})_2 - \text{N}^+ \\
 | \quad | \\
 \text{H}_3\text{C} \quad \text{H}
 \end{array}
 \cdot \text{ClO}_4^- + \text{HgCl}_2 + 2\text{CH}_3\text{COOH}$$
$$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_2\text{OH})_2\text{OH} \cdot \text{HCl} + \text{NaOH} \longrightarrow \text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_2\text{OH})_2\text{OH} + \text{NaCl} + \text{H}_2\text{O}$$

Пармидин (пиридиноккарбамат, продектин) относится к классу ангиопротекторов.



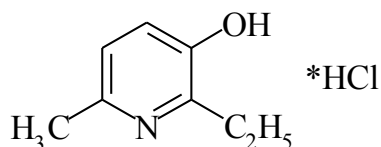
Синтез его основан на использовании 2,6-лутидина, который окисляют до дипиколиновой кислоты, последнюю переводят в дибутиловый эфир и восстанавливают до дигидроксиметилпиридина. Действуя на последний двумя молями метилизоцианата, получают пармидин. Пармидин уменьшает проницаемость сосудов, способствует восстановлению нарушенной микроциркуляции, снижает агрегацию тромбоцитов, стимулирует фибриногенез. Используется как средство комплексной терапии при лечении атеросклероза сосудов мозга, сердца, конечностей, тромбозе вен сетчатки, облитерирующем энтерите, трофических язвах конечностей.

При испытании подлинности устанавливают в молекуле препарата наличие третичного атома азота с помощью цветной реакции, которую проводят при нагревании смеси препарата с лимонной кислотой и уксусным ангидридом. Появляется желтое окрашивание, постепенно переходящее в красное (с различными оттенками). Наличие N-метилуретановой группировки устанавливают, гидролизуя пармидин при кипячении в присутствии гидроксида натрия. Выделяющийся метиламин обнаруживают по запаху или по изменению в синий цвет окраски красной лакмусовой бумаги:



Указанные химические реакции не являются специфичными для пармидина. Более объективно его подлинность подтверждают методами ИК- и УФ-спектроскопии. ИК-спектр, снятый в вазелиновом масле в области от 3700 до 400 см⁻¹, должен полностью совпадать с прилагаемым к ФС спектром, а УФ-спектр 0,002% -ного раствора пармидина в соляной кислоте должен иметь максимум поглощения при 268 нм. Количественно пармидин определяют методом неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты с использованием в качестве титранта 0,1 М раствора хлорной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый).

Эмоксипин – 3-гидрокси-6-метил-2-этилпиридин, является антиоксидантом, обладающим антигипоксической, ангиопротекторной, антиагрегационной активностью.



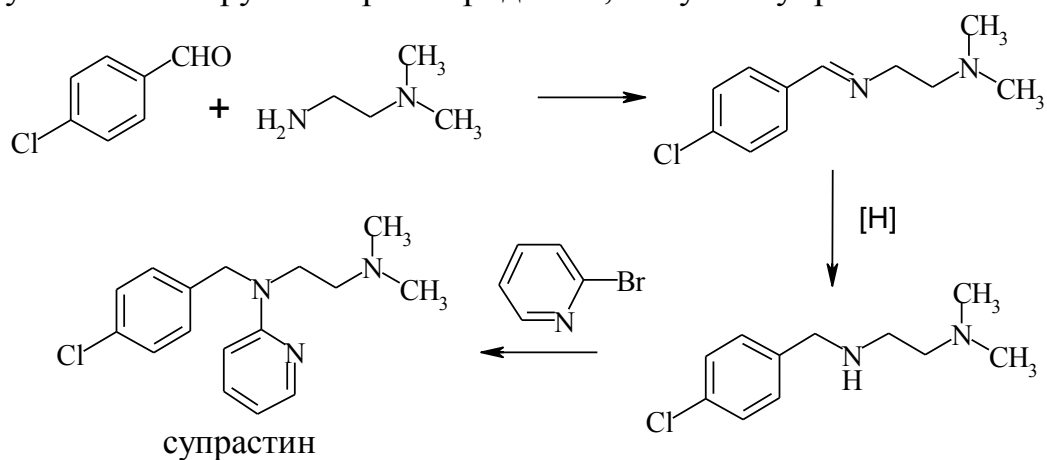
ЭМОКСИПИН

Применяется в офтальмологии для лечения внутриглазных кровоизлияний, тромбоза центральной вены, световых ожогов глаз. В кардиологии - при остром инфаркте миокарда и при нестабильной стенокардии. В неврологии – при ишемических и геморрагических нарушениях мозгового кровообращения.

Подлинность эмоксипина устанавливают с помощью УФ-спектроскопии, 0.001% раствор препарата в буферном растворе с рН 8.0 имеет максимумы поглощения при 250 и 325 нм и минимумы при 230 и 270 нм.

Присутствие у эмоксипина связанного хлороводорода подтверждают с помощью реакции на хлориды. Количественно определяют методом неводного титрования в среде безводной муравьиной кислоты и уксусного ангидрида с использованием в качестве титранта 0,1 М раствора хлорной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый).

Супрастин (хлорпирамин) – N-(4-хлорбензил)-N¹,N¹-диметил-N-2-пиридилэтилендиамин. Синтез осуществляется следующим путем. Конденсируя *p*-хлорбензальдегид с диметилэтилендиамином, получают основание Шиффа, восстановление которого приводит к соответствующему вторичному амину. Его алкилируют α-бромпиридином, получая супрастин.



Супрастин обладает противогистаминной, а также периферической антихолинергической активностью. Оказывает седативный эффект.

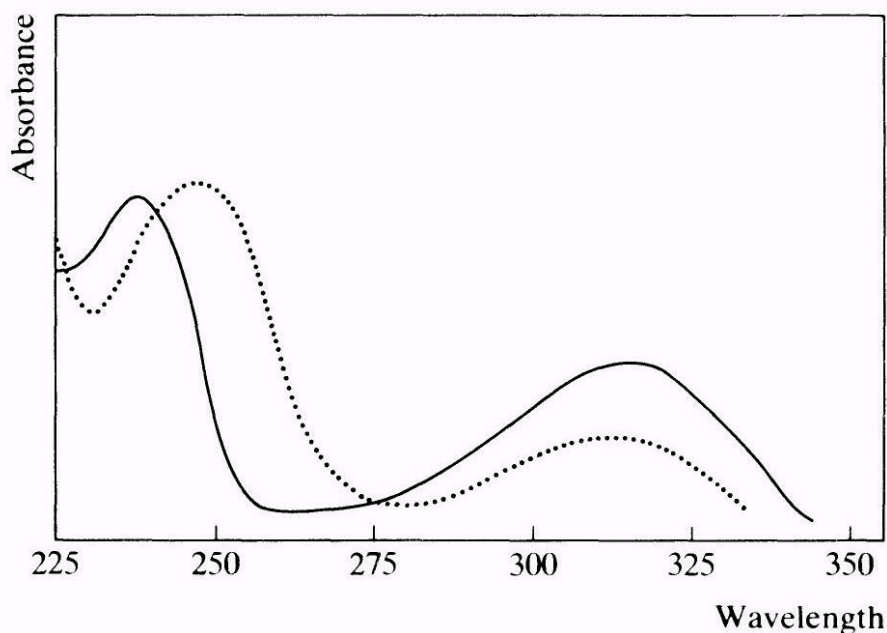


Рис. 46. УФ-спектр хлорпирамина

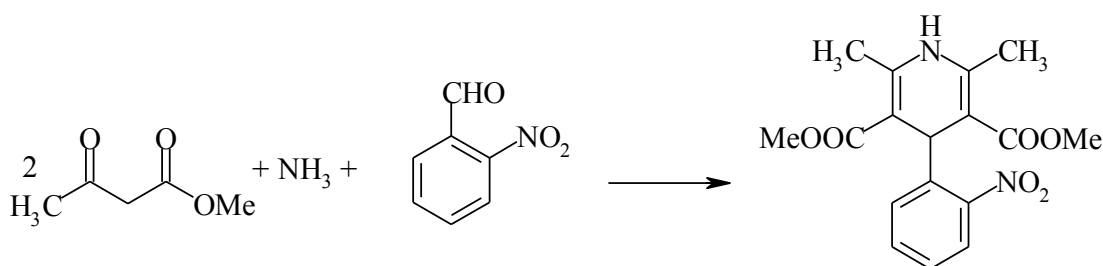
Количественное определение хлорпирамина гидрохлорида проводят методом неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты в присутствии ацетата ртути, титрант – 0.1 М р-р хлорной кислоты.

Водный раствор хлорпирамина гидрохлорида имеет 3 максимума поглощения в УФ-спектре: при 222, 243 и 305 нм (рис. 46).

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1598, 1562, 1494, 1098, 1010, 769 см^{-1} .

Производные дигидропиридина

Нифедипин (коринфар) – диметилловый эфир 1,4-дигидро-2,6-диметил-4-(2'-нитрофенил)-3,5-пиридиндикарбоновой кислоты получают синтезом Ганча из двух молей метилового эфира ацетоуксусной кислоты, *о*-нитробензальдегида и аммиака.



нифедипин

Нифедипин является основным представителем антагонистов кальция – производных 1,4-дигидропиридинов. Вызывает расслабление гладкой мускулатуры сосудов, расширяет коронарные и периферические артерии, снижает периферическое сопротивление, АД, улучшает снабжение сердца кислородом. Нифедипин применяют для профилактики и купирования приступов стенокардии, при гипертонии и хронической сердечной недостаточности.

Для испытания на подлинность нифедипина используют ИК-спектры, которые должны соответствовать спектрам стандартных образцов, а также методом ТСХ.

Раствор нифедипина в ДМФА после добавления спиртового раствора КОН приобретает красное окрашивание (реакция на наличие нитрогруппы). Для испытания подлинности используют реакцию восстановления нитрогруппы до аминогруппы (Zn в присутствии HCl) с последующим диазотированием и азосочетанием с *N*-нафтилэтилендиамином.

Количественное содержание нифедипина определяют спектрофотометрически при длине волны 340 нм, растворяя навеску в этаноле.

Характеристические полосы в УФ-спектре: водная кислота – 238, 338 нм.

Щелочной сдвиг отсутствует. В этаноле: максимумы при 237, 340 нм, минимумы -218, 282 нм.

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1690, 1527, 1496, 1310, 1225, 1120 см^{-1} (рис. 47).

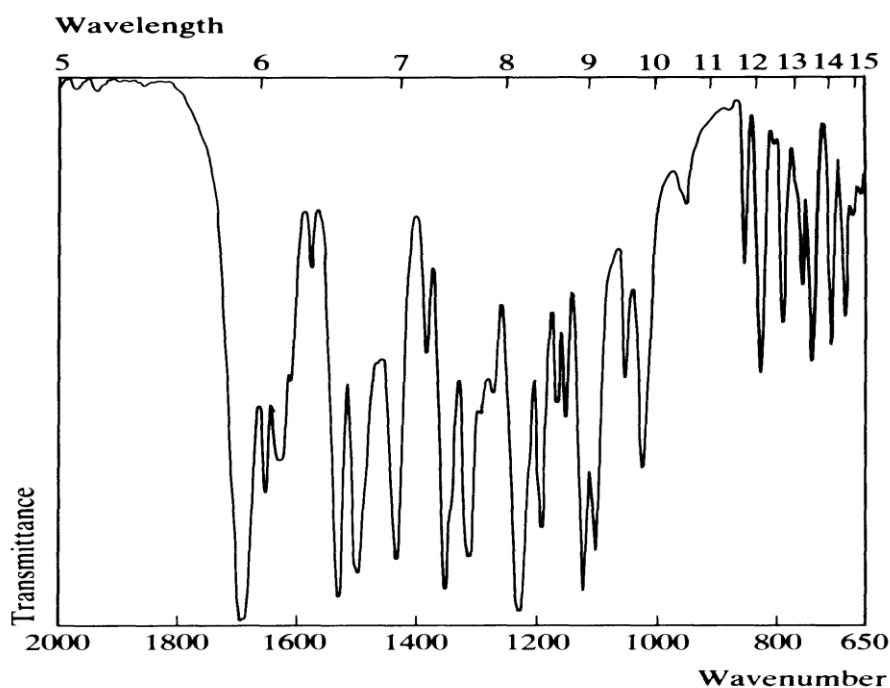
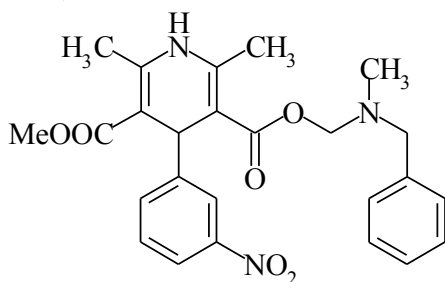
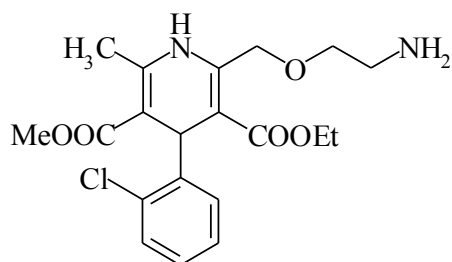


Рис. 47. ИК-спектр нифедипина

Характеристические пики в масс-спектре (m/z): 330, 329, 285, 284, 270, 268, 225, 224



никардипин



амлодипин

Никардипин по своей структуре и фармакологическим параметрам близок к нифедипину. Синтезируют его аналогично с той лишь разницей, что в реакции Ганча одновременно используются два разных β -дикарбонильных соединения. Никардипин применяется при артериальной гипертензии, стенокардии.

Амлодипин – препарат этой же группы. Имеет аналогичную область применения.

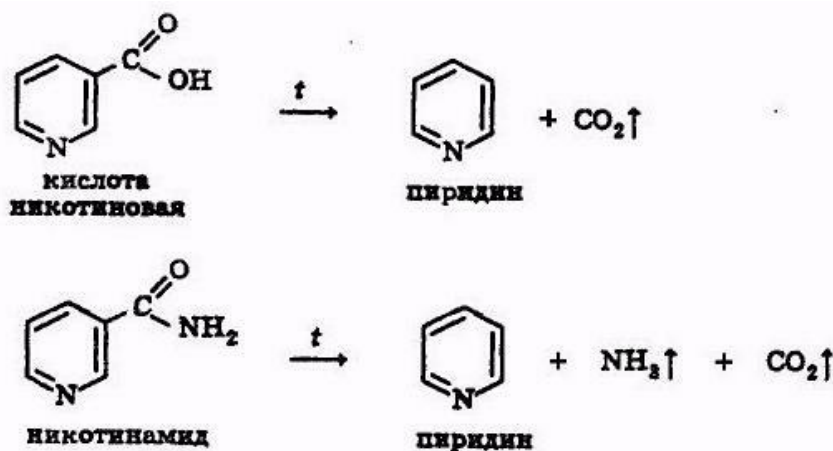
Производные пиридин-3-карбоновой кислоты.

Никотиновая (пиридин-3-карбоновая) **кислота** и ее амид – **никотинамид** – относятся к группе витаминов PP (витамин B₃). Название PP произошло от «Pellagra preventive» – благодаря свойству никотиновой кислоты предупреждать развитие пеллагры. Никотиновая кислота содержится в органах животных (печень, почки, мышцы), в молоке, рыбе, дрожжах, овощах, гречневой крупе и др. Промышленный синтез ее осуществляют путем окисления

Cc1ccncc1>>O=C(O)c1ccncc1>>NC(=O)c1ccncc1>>ClC(=O)c1ccncc1>>CCN(CC)C(=O)c1ccncc1

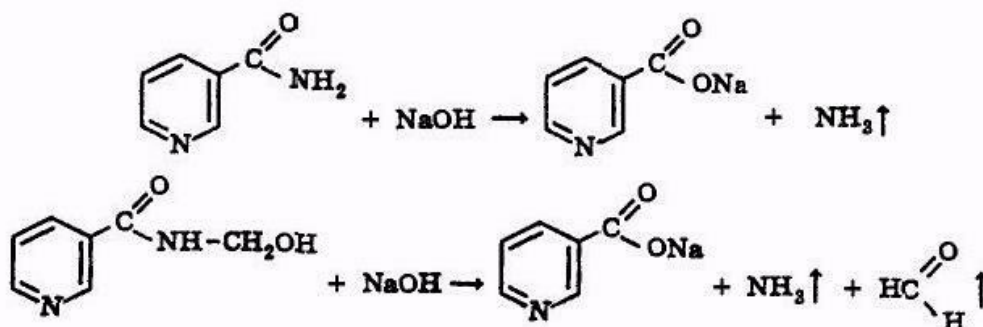
Cc1ccncc1 $\xrightarrow{[O]}$ O=C(O)c1ccncc1 $\xrightarrow[t, -H_2O]{NH_3}$ NC(=O)c1ccncc1
 никотиновая кислота никотинамид
O=C(O)c1ccncc1 $\xrightarrow{POCl_3}$ ClC(=O)c1ccncc1 $\xrightarrow{NH(C_2H_5)_2}$ CCN(CC)C(=O)c1ccncc1
 дикетамид

Для испытания подлинности кислоты никотиновой и ее производных НД рекомендует реакции разложения и цветные реакции. Реакции разложения кислоты никотиновой и никотинамида происходят при нагревании с кристаллическим карбонатом натрия. Образуется пиридин, который легко обнаружить по характерному запаху:

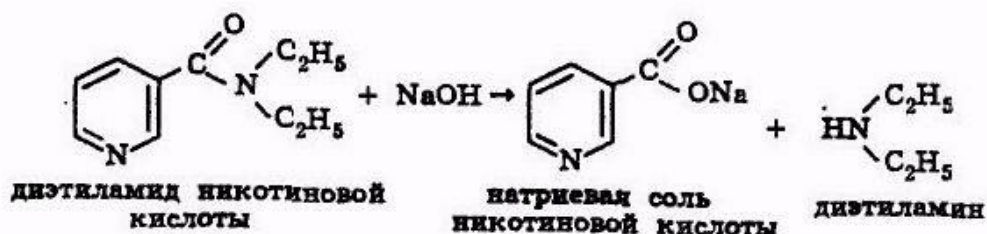


143

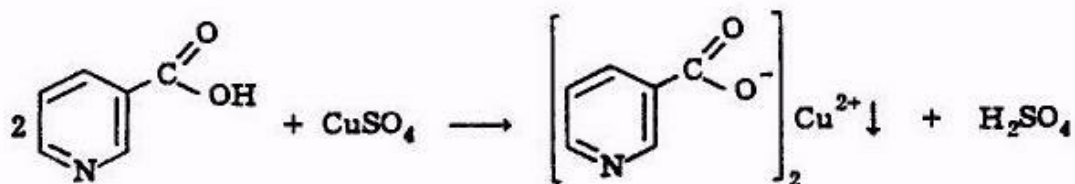
торый можно обнаружить по запаху или по посинению влажной красной лакмусовой бумаги:



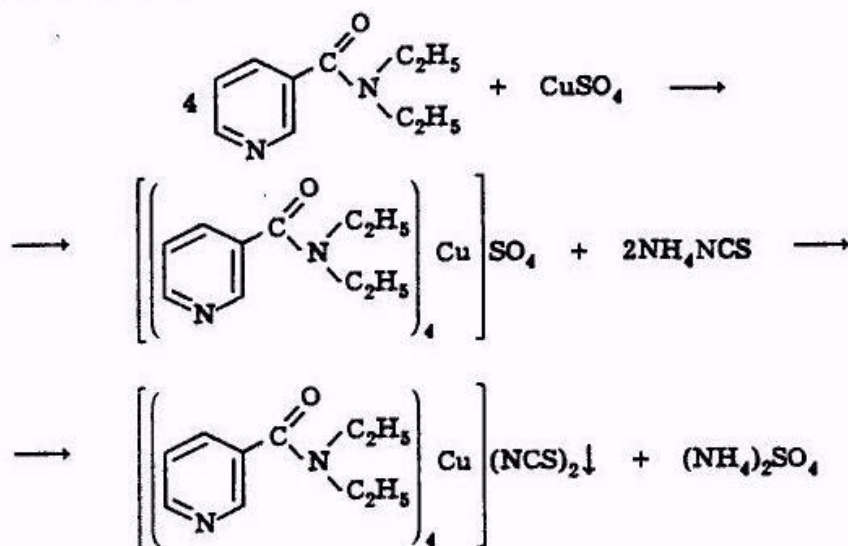
Диэтиламид никотиновой кислоты в этих условиях разлагается с образованием диэтиламина, который имеет характерный запах:



Кислота никотиновая ввиду кислотных свойств ее растворов образует окрашенные нерастворимые соли, например, с ионами меди (II) - осадок синего цвета (никотинат меди):

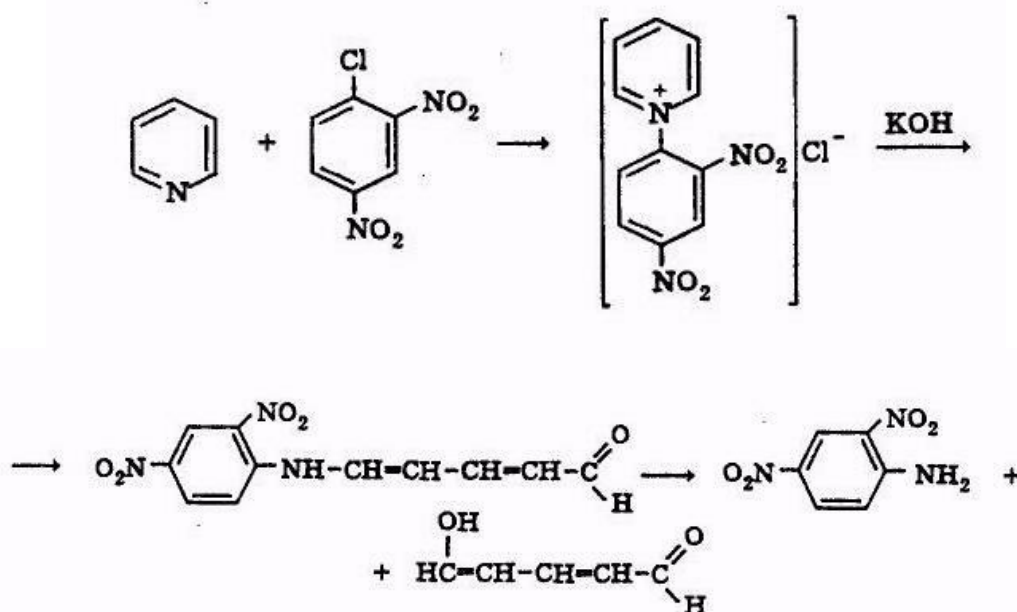


Если эту реакцию выполнять в присутствии тиоцианата аммония, то получается тройное комплексное соединение, окрашенное в зеленый цвет.

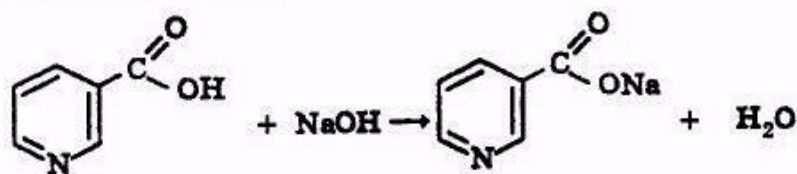


Аналогичную медную соль и тройное комплексное соединение дает в этих условиях диэтиламид никотиновой кислоты.

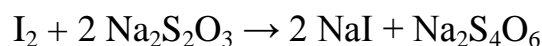
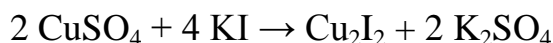
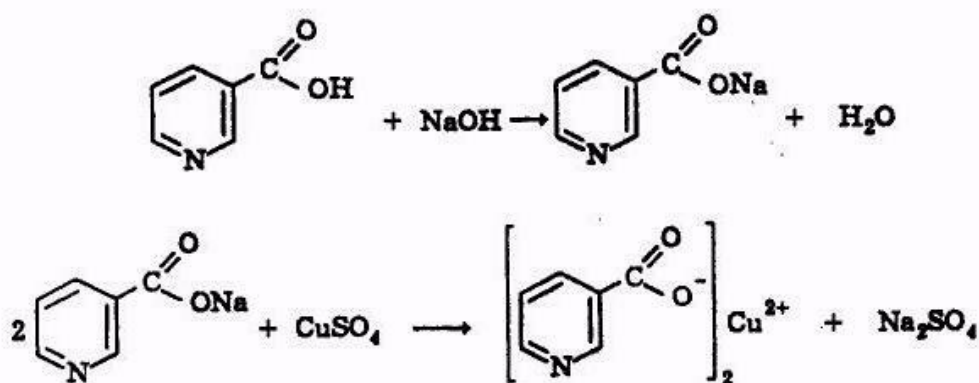
Характерные окрашенные продукты образуют производные никотиновой кислоты (как и другие производные пиридина) с 2,4-динитрохлорбензолом в спиртовой среде после добавления раствора гидроксида натрия. В щелочной среде происходит образование неустойчивой желтой соли пиридиния, которая после размыкания цикла превращается в производное глутаконового альдегида (полиметиновое соединение), окрашенное в бурый или красный цвет (с различными оттенками). Затем окраска постепенно исчезает, так как в результате гидролиза образуются 2,4-динитроанилин и глутаконовый альдегид (желтого цвета):



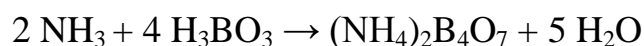
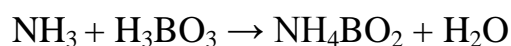
Для количественного определения кислоты никотиновой используют кислотные свойства ее водных растворов. Навеску препарата растворяют в горячей воде (так как в холодной воде препарат трудно растворим) и после охлаждения титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия до образования натриевой соли (индикатор фенолфталеин):



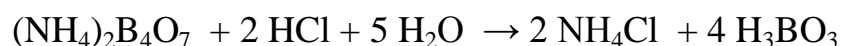
Кислоту никотиновую можно определить иодометрически после осаждения никотината меди:



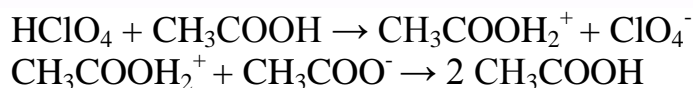
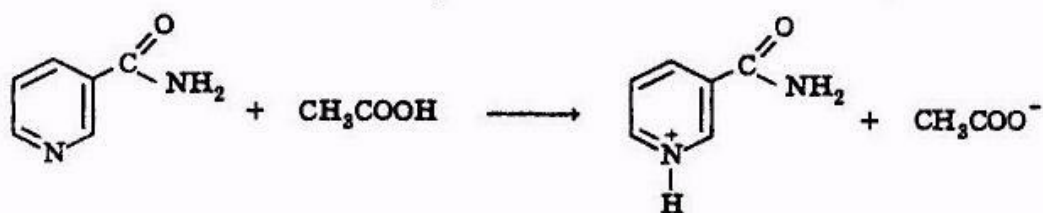
Для количественной оценки никотинамида и диэтиламида никотиновой кислоты используют два метода определения азота в органических соединениях. Можно применить рассмотренные реакции разложения при испытании подлинности препаратов в сильнощелочной среде. Образующиеся при разложении аммиак или диэтиламин количественно отгоняют в приемник, содержащий раствор борной кислоты. В приемнике образуется смесь метабората и тетрабората аммония:

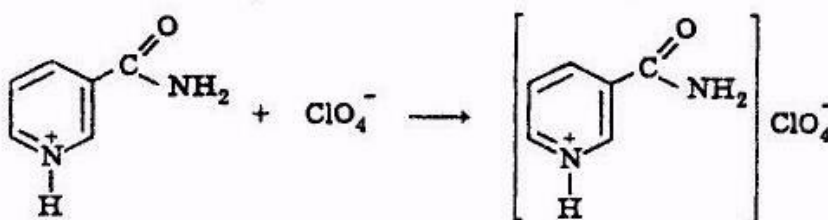


Эту смесь оттитровывают с помощью 0,1 М раствора соляной кислоты:



Никотинамид количественно определяют методом неводного титрования. Основные свойства препарата усиливают, растворяя его в безводной уксусной кислоте, и затем титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый):





Никотиновая кислота:

Характеристические полосы в УФ-спектре (метанол): максимумы поглощения – 258, 263, 270 нм, минимум при 240 нм (рис. 48).

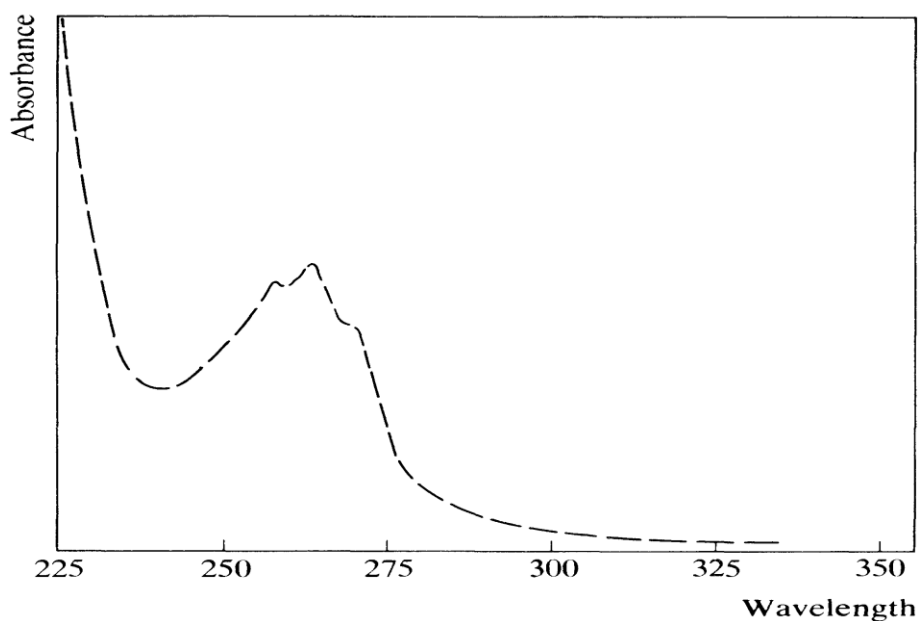


Рис. 48. УФ-спектр никотиновой кислоты

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1710, 1300, 1180, 1042, 744, 694 cm^{-1} (рис. 49).

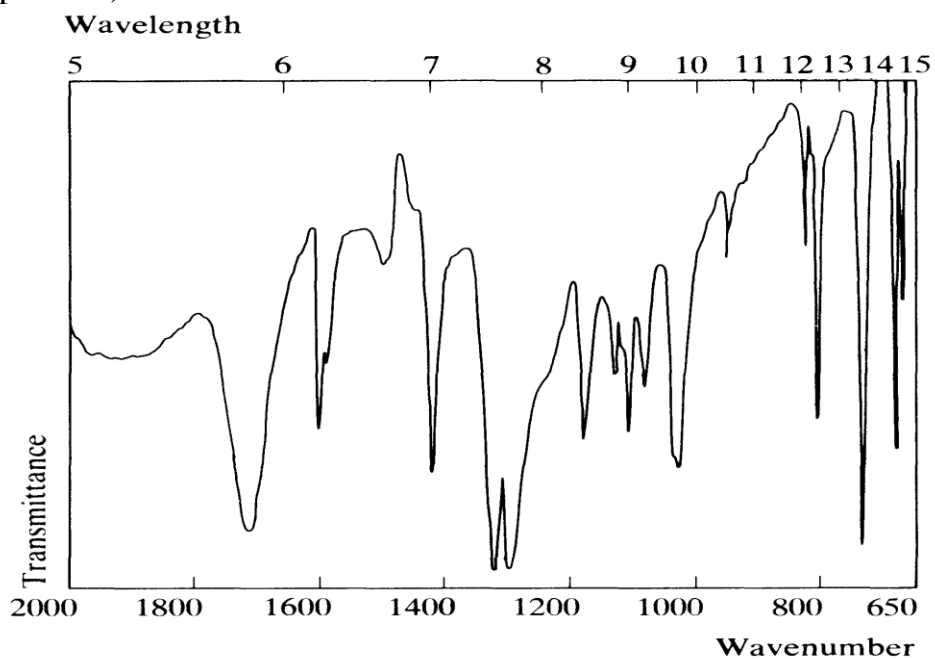
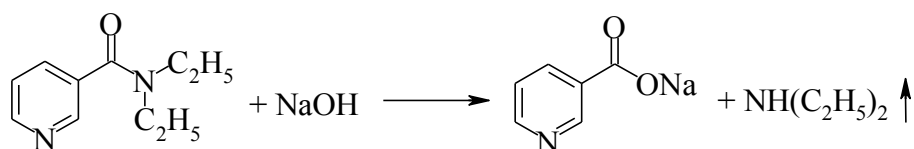


Рис. 49. ИК-спектр никотиновой кислоты

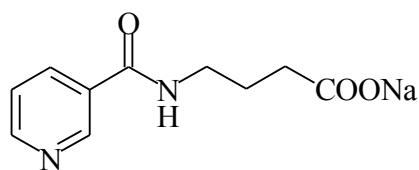
Характеристические пики в масс-спектре (m/z): 124, 123, 106, 105, 78, 77, 51, 50.

Дикетамид (кордиамин) – диэтиламид никотиновой кислоты. Получают из никотиновой кислоты, переводя ее вначале в хлорангидрид, а затем действуя диэтиламином. Дикетамид возбуждает дыхательный и сосудодвигательный центры. Применяют при острых и хронических расстройствах кровообращения, при понижении сосудистого тонуса и ослаблении дыхания.

Подлинность препарата может быть установлена щелочным гидролизом при кипячении с раствором NaOH по характерному запаху диэтиламина:



Пикамилон – N-никотиноил-γ-аминомасляной кислоты натриевая соль. В химическом отношении представляет собой сочетание молекул никотиновой и γ-аминомасляной кислот. Фармакологически также сочетает свойства этих препаратов.



пикамилон

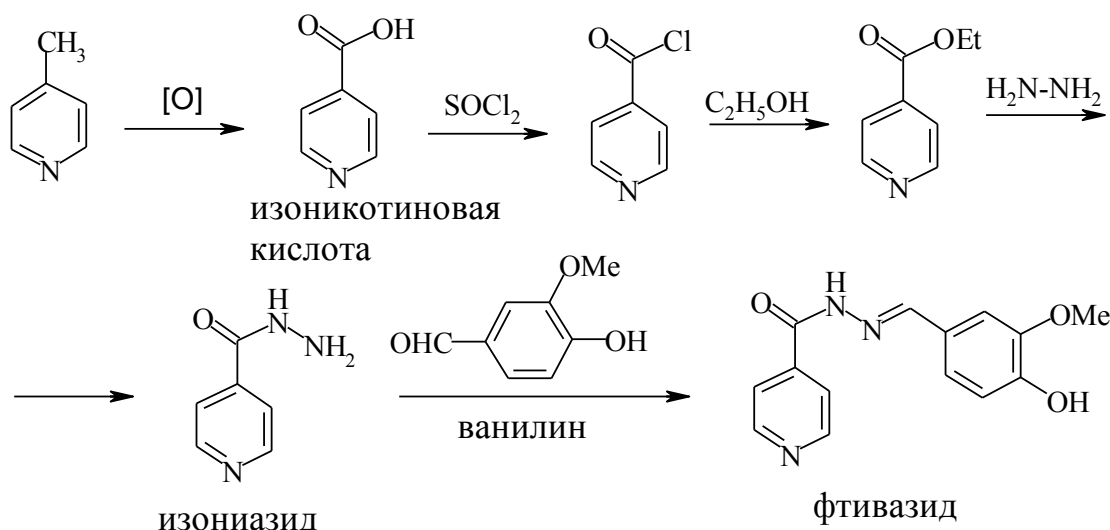
Применяют как ноотропное и сосудорасширяющее средство при нарушении мозгового кровообращения, вегето-сосудистой дистонии, при состояниях тревоги, страха, раздражительности, а также для повышения устойчивости к физическим и умственным нагрузкам.

Пикамилон дает характерную реакцию на ион натрия (окраска пламени в желтый цвет) и на наличие образующейся при щелочном гидролизе ГАМК. Кипятят в течение 15 мин пикамилон с в растворе NaOH, нейтрализуют (по фенолфталеину) соляной кислотой, прибавляют нингидрин. После нагревания до кипения появляется сине-фиолетовое окрашивание (реакция на аминокислоты).

Производные пиридин-4-карбоновой кислоты.

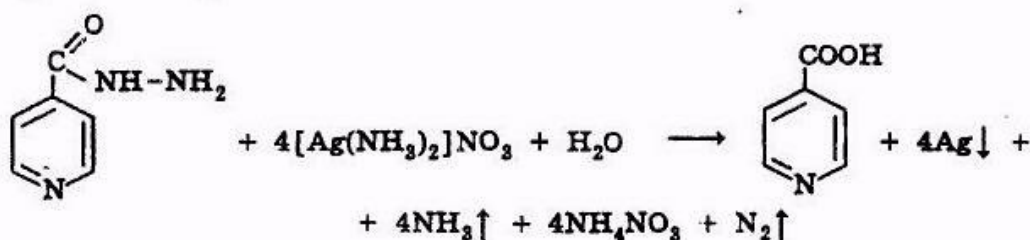
Пиридин-4-карбоновая (изоникотиновая) кислота получается окислением γ-пиколина. Важное значение имеют производные изоникотиновой кислоты, обладающие противотуберкулезной активностью.

Изониазид (ГИНК) – гидразид изоникотиновой кислоты. Получают превращением кислоты через хлорангидрид в сложный эфир с последующей обработкой его гидразином.

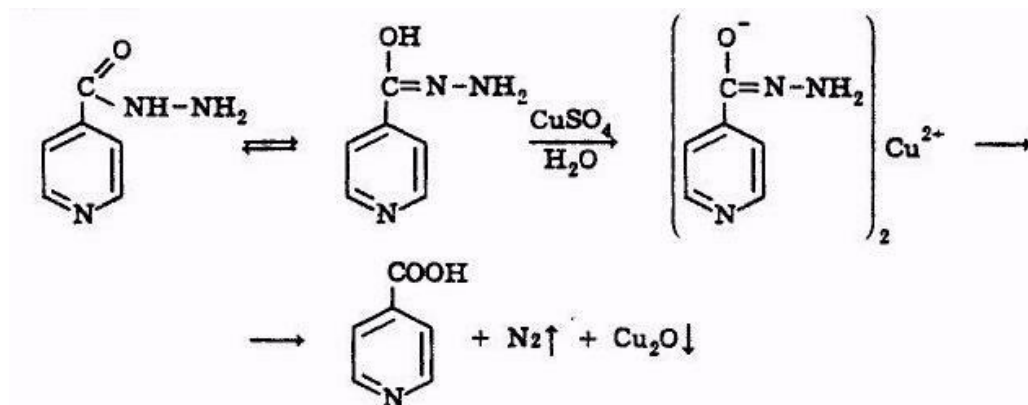


Изониазид является основным представителем противотуберкулезных препаратов. Конденсацией его с ароматическими и алифатическими альдегидами получают соответствующие гидразоны, также применяющимися в химиотерапии туберкулеза.

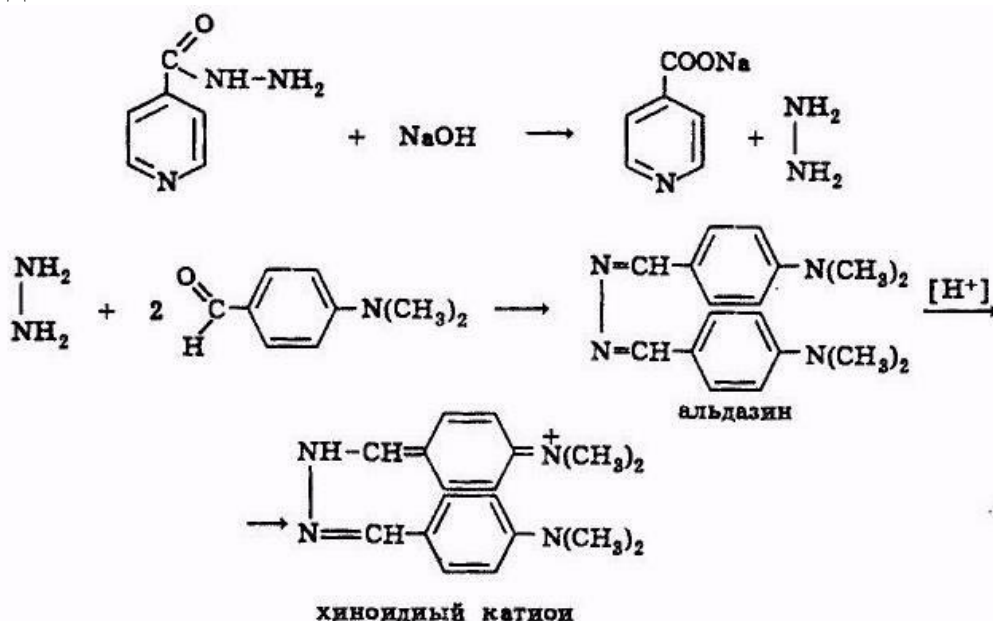
В НД включены способы идентификации производных изоникотиновой кислоты по УФ-спектрам поглощения. Раствор изоиазида в 0,01 М соляной кислоте имеет максимум поглощения при 266 нм и минимум поглощения при 234 нм. Подлинность производных изоникотиновой кислоты устанавливают также, используя в качестве реактива 2,4-динитрохлорбензол. После кипячения смеси препарата и реактива в этаноле, охлаждения и добавления раствора гидроксида натрия появляется желтое (метаид) или буро-красное окрашивание (изониазид), усиливающееся или изменяющееся при стоянии. Это общая реакция на пиридиновый цикл. Известны и другие цветные реакции на производные изоникотиновой кислоты. В качестве реактивов используются нингидрин в присутствии гидроксида натрия, разведенная серная или соляная кислота, концентрированная серная кислота, смесь камфоры или тимола с концентрированной серной кислотой, раствор дихромата калия в разведенной серной кислоте. Как и другие соединения третичного азота, эти препараты образуют окрашенные осадки с раствором фосфорномолибденовой кислоты и некоторыми другими *осадительными* (общеалкалоидными) реактивами. Для испытания подлинности изониазида используют восстановительные свойства, обусловленные у изониазида наличием остатка гидразина



в молекуле препарата. При взаимодействии изониазида с аммиачным раствором нитрата серебра выделяется желтый осадок, а при нагревании на стенках сосуда осаждается серебро, т.е. происходит реакция «серебряного зеркала». Идентифицировать изониазид можно также по характерной цветной реакции с раствором сульфата меди (II). Вначале образуется медная соль изониазида (голубого цвета), а затем происходит гидролиз и окисление гидразида солью меди (II), что сопровождается изменением окраски раствора от голубой до изумрудно-зеленой и грязно-желтой. Наблюдается выделение пузырьков газа (азота), а ион меди (II) восстанавливается до оксида меди (I):



Изониазид дает цветную реакцию со щелочным раствором нитропруссид натрия. Появляется оранжевое окрашивание, которое после добавления соляной кислоты переходит в вишневое. Гидразин, образующийся при щелочном гидролизе изониазида, обнаруживают цветной реакцией с *p*-диметиламинобензальдегидом в кислой среде. Возникает желто-оранжевая окраска, обусловленная конденсацией альдегида и гидразина с образованием хиноидного катиона:



Изониазид идентифицируют по образованию фтивазида при добавлении горячего раствора ванилина. Образующийся при стоянии желтый осадок после

перекристаллизации из этанола и высушивания должен иметь температуру плавления около 227°C.

Изониазид:

Характеристические полосы в УФ-спектре: водная кислота – 266 нм, водная щелочь – 298 нм (рис. 50).

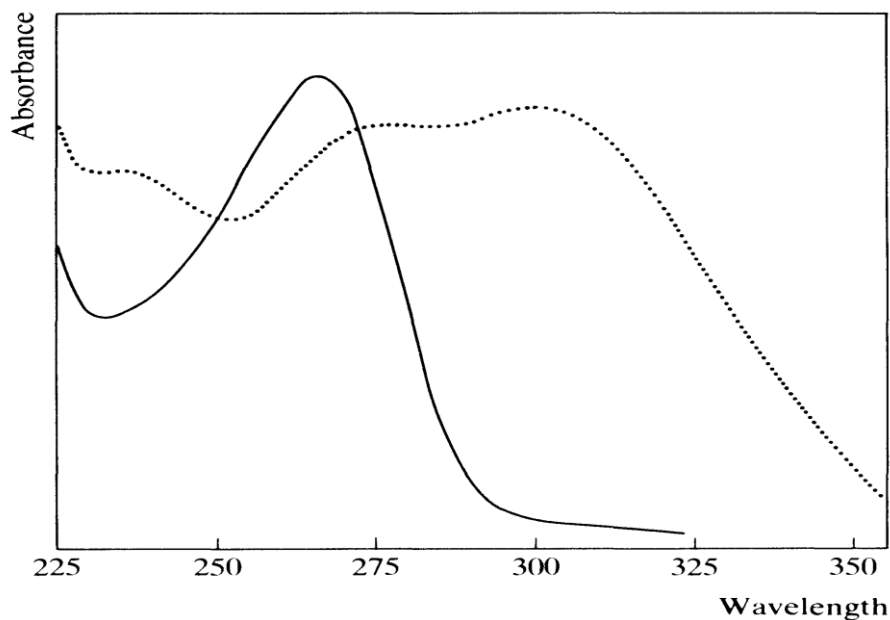


Рис. 50. УФ-спектр изониазид

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1653, 1621, 1541, 992, 845, 776 см^{-1} (рис. 51).

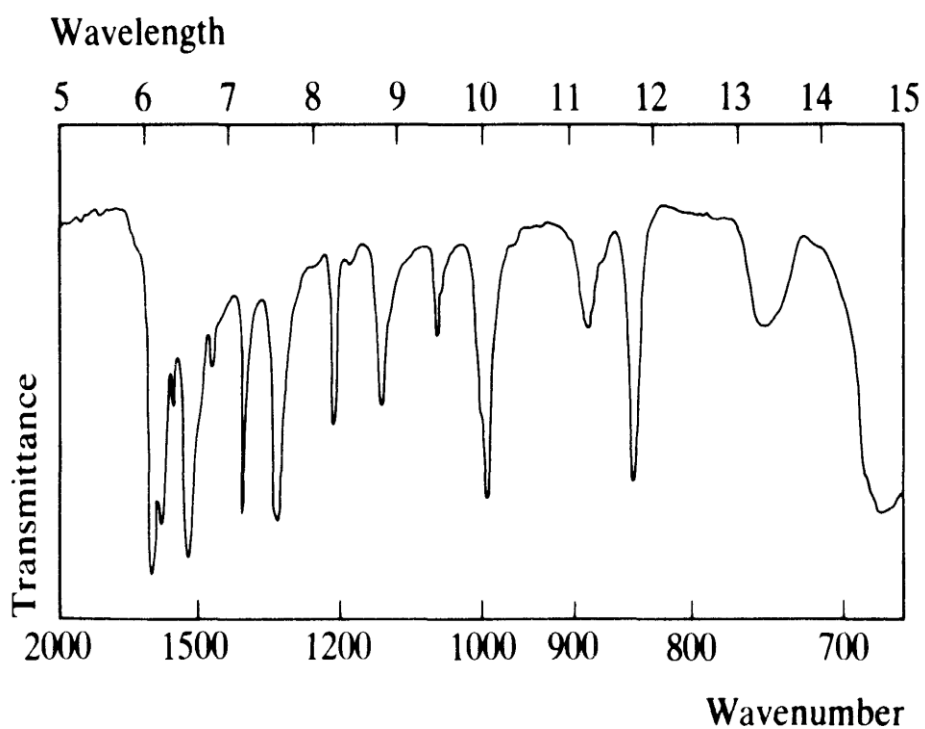
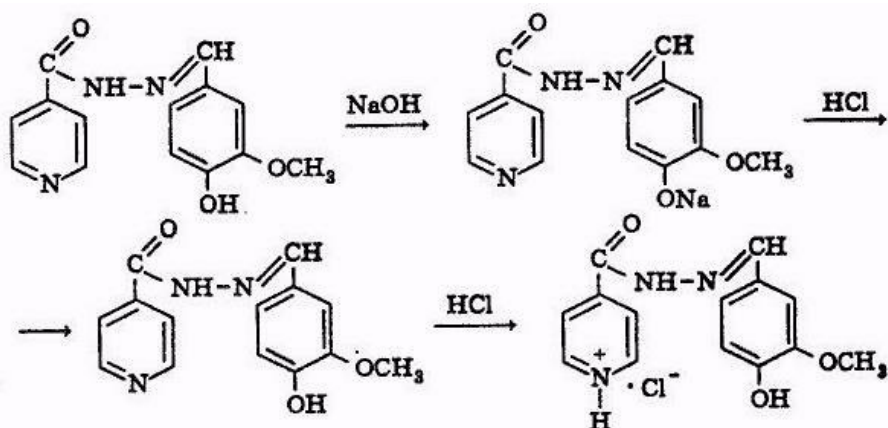


Рис. 51. ИК-спектр изониазид

Характеристические пики в масс-спектре (m/z): 137, 107, 106, 79, 78, 51, 50, 31.

Фтивазид – 3-метокси-4-оксипиридилиденгидразид изоникотиновой кислоты – один из таких препаратов. Получают конденсацией изониазида с ванилином (3-метокси-4-гидроксибензальдегидом).

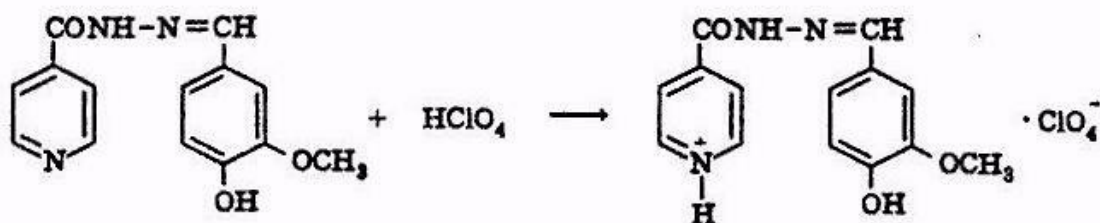
Фтивазид, обладая амфотерными свойствами, растворяется как в растворах гидроксидов (за счет наличия в молекуле фенольного гидроксила), так и в кислотах (за счет третичного азота). При этом образуются феноксиды и соли, имеющие различную окраску. Это свойство используют для испытания его подлинности. Так, спиртовой раствор фтивазида от добавления раствора щелочи приобретает оранжево-желтое окрашивание. Последующее постепенное прибавление раствора соляной кислоты приводит вначале к ослаблению, а затем к усилению окраски до оранжево-желтой (за счет образования четвертичной соли с атомом азота в пиридиновом цикле):



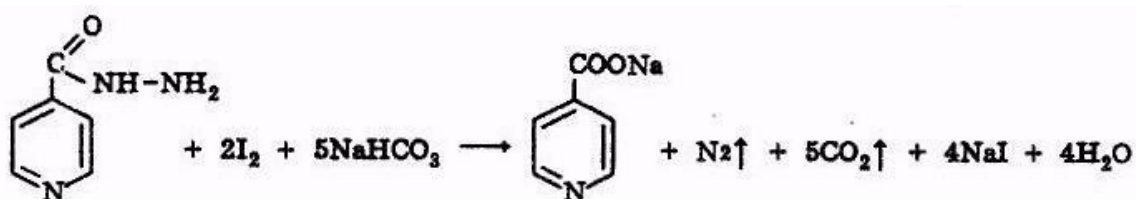
При нагревании раствора фтивазида в разведенной соляной кислоте происходит его гидролиз с образованием гидразина, изоникотиновой кислоты и ванилина. Ванилин легко обнаружить по характерному запаху:



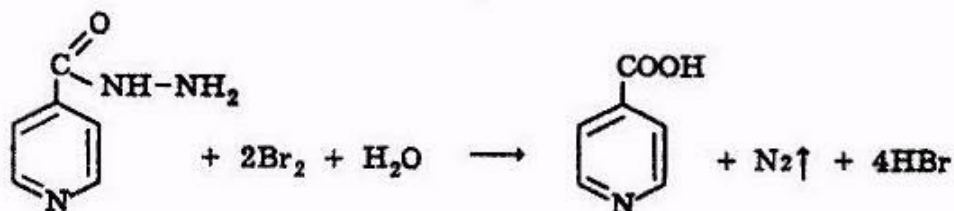
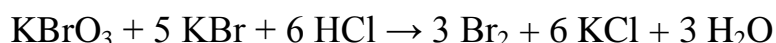
В соответствии с НД количественное определение изониазида и фтивазида выполняют методом неводного титрования 0,1 М раствором хлорной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый). Изониазид предварительно растворяют в смеси ледяной уксусной кислоты и уксусного ангидрида, а фтивазид – в смеси ледяной уксусной кислоты и безводного хлороформа. В случае фтивазида процесс идет по схеме:



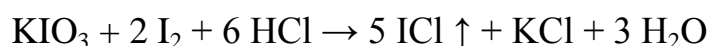
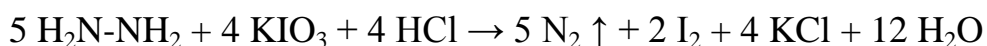
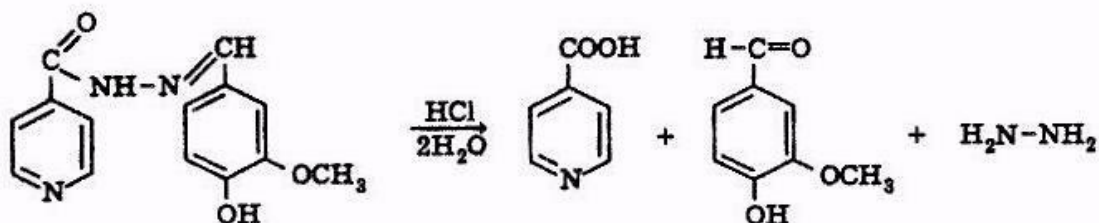
Ряд применяемых в фармацевтическом анализе методов количественного определения изониазида и фтивазида основан на окислении продуктов гидролиза препаратов. Для этой цели используют различные окислительно-восстановительные методы, например, иодометрию. Окисление ведут иодом в слабощелочной среде:



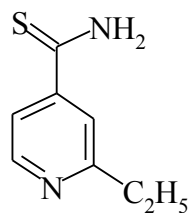
Изониазид определяют также броматометрическим методом в солянокислой среде:



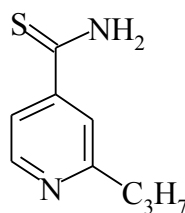
Фтивазид количественно определяют иодометрическим методом после предварительного гидролиза в солянокислой среде. Выделяющийся при гидролизе гидразин окисляют иодатом калия в присутствии хлороформа. Образующийся иод извлекают хлороформом. При последующем титровании иод превращается в бесцветный хлорид иода (слой хлороформа обесцвечивается):



Этионамид и протионамид (тиоамиды α-этил(пропил)изоникотиновой кислоты) близки по структуре и свойствам изониазиду. Также используются в противотуберкулезной терапии, этионамид, кроме того, применяют для лечения лепры (проказы).

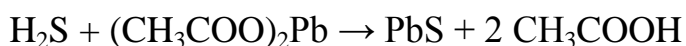


этионамид



протионамид

Подлинность этионамида и протионамида устанавливают по ИК- и УФ-спектрам, а также по химическим реакциям с продуктами разложения. При нагревании смеси этионамида или протионамида с хлороводородной кислотой выделяющиеся пары сероводорода окрашивают в черный цвет бумагу, пропитанную ацетатом свинца:



При нагревании до плавления в пробирке сухой смеси этионамида и 2,4-динитрохлорбензола, охлаждения и добавления спиртового раствора КОН появляется красное или оранжево-красное окрашивание (реакция на пиридиновый цикл).

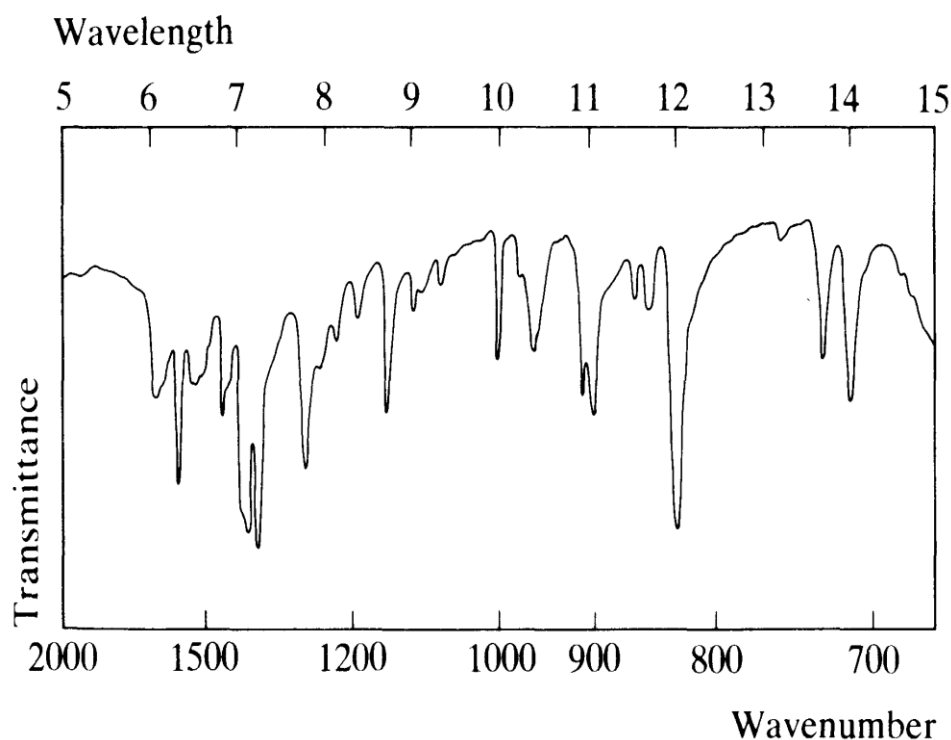


Рис. 52. ИК-спектр протионамида

Протионамид:

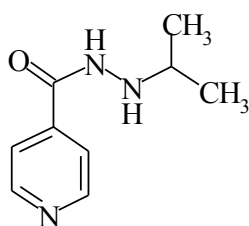
Характеристические полосы в УФ-спектре: этанол 291 нм.

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1590, 1284, 1148, 902, 828, 710 см^{-1} (рис. 52).

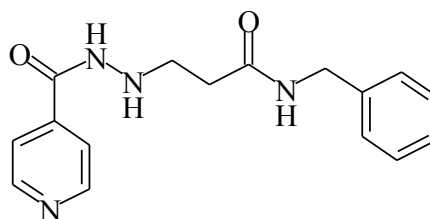
Характеристические пики в масс-спектре (m/z): 180, 179, 165, 163, 153, 152, 119, 60.

Другой важный класс препаратов на основе изоникотиновой кислоты – антидепрессанты.

Ипрониазид и **ниаламид** – производные гидразида изоникотиновой кислоты. Являются ингибиторами моноаминоксидазы (МАО) – фермента, отвечающего за окисление медиаторных аминов (серотонин, дофамин, норадреналин), участвующих в передаче нервного возбуждения в центральной нервной системе.



ипрониазид



ниаламид

Ингибиторами моноаминоксидазы являются соединения разных химических групп. Основное применение в качестве антидепрессантов — ингибиторов МАО нашли производные гидразина. Первым препаратом этой группы был ипрониазид; в настоящее время применение имеет ниаламид. Применяются при лечении депрессивных состояний различных форм.

Подлинность ниаламида устанавливают по УФ-спектру 0.002%-го раствора препарата в 0,01 М растворе соляной кислоты, который должен иметь максимум светопоглощения в области 267 нм. Наличие гидразиновой группировки подтверждают, действуя реактивом Фелинга. Вначале появляются пузырьки газа, а затем образуется красный осадок оксида меди (I). Пиридиновый цикл в молекуле обнаруживают, нагревая препарат на кипящей водяной бане с уксусным ангидридом в присутствии лимонной кислоты; смесь приобретает вишневое окрашивание. Количественное определение ниаламида выполняют нитрито-метрическим методом, используя внутренний индикатор – смесь тропеолина 00 и метиленового синего.

Ипрониазид:

Характеристические полосы в УФ-спектре: водная кислота – 266 нм, водная щелочь – 242, 307 нм (рис. 53).

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1672, 1110, 1090, 1065, 1025, 975 см^{-1} (рис. 54).

Характеристические пики в масс-спектре (m/z): 123, 106, 79, 78, 58, 51, 43, 31.

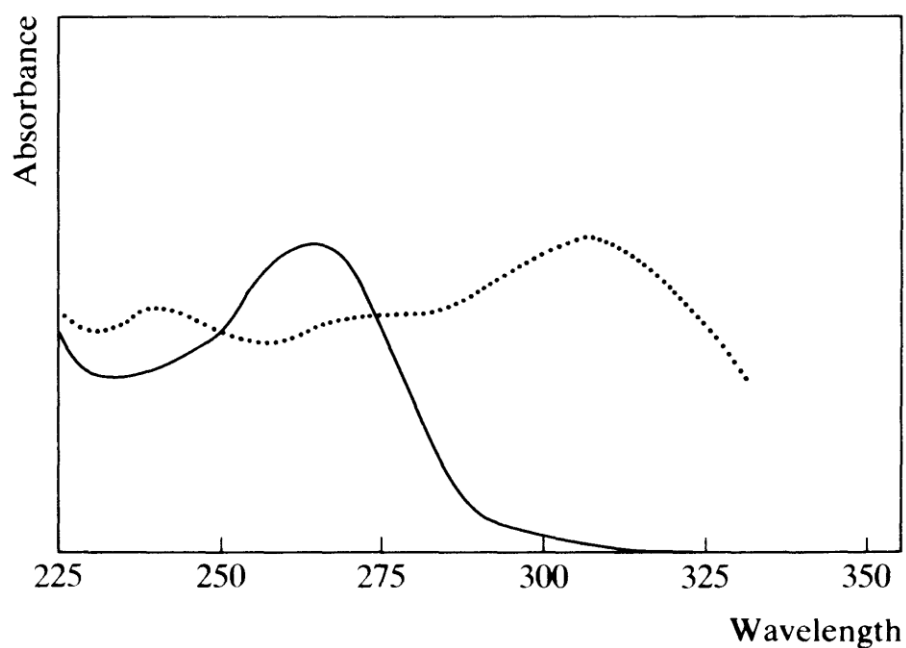


Рис. 53. УФ-спектр ипрониазида

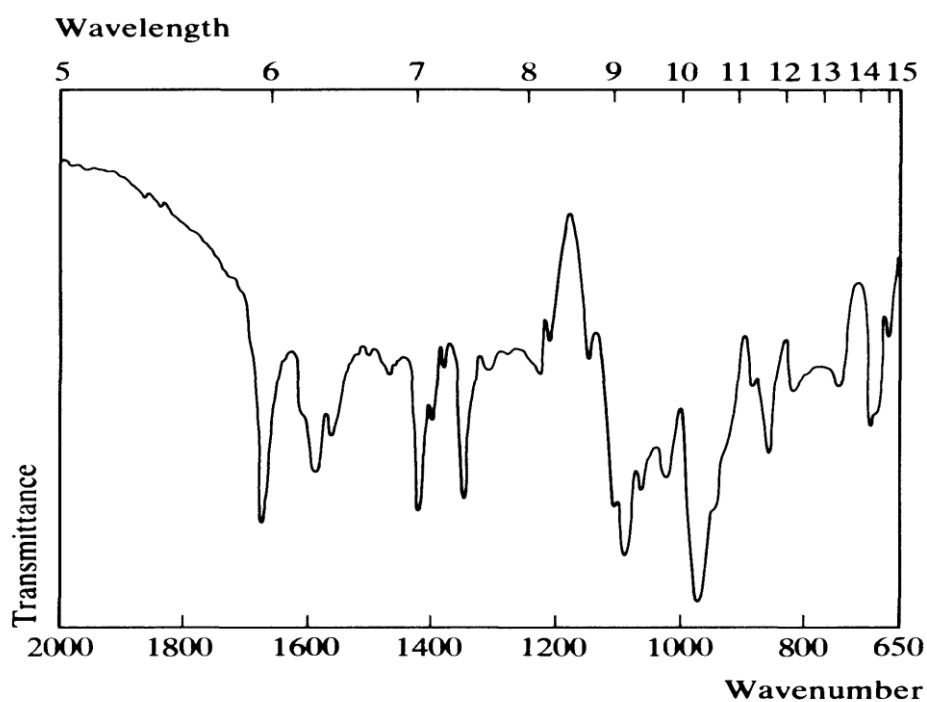


Рис. 54. ИК-спектр ипрониазида

Ниаламид:

Характеристические полосы в УФ-спектре: водная кислота – 267 нм, водная щелочь – 307 нм (рис. 55).

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1625, 1600, 1547, 1520, 698, 670 см⁻¹.

Характеристические пики в масс-спектре (m/z): 177, 123, 106, 91, 78, 51, 45, 44.

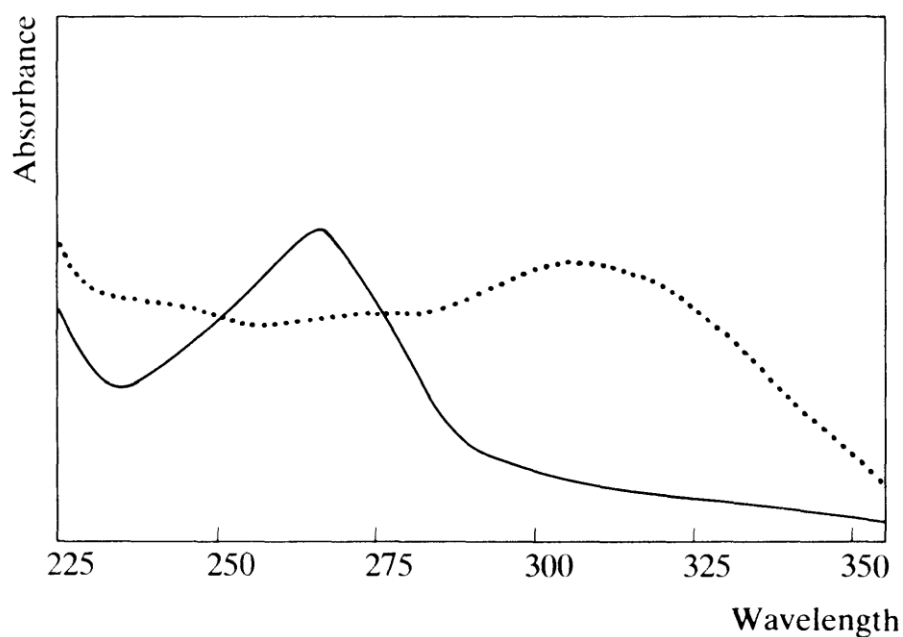


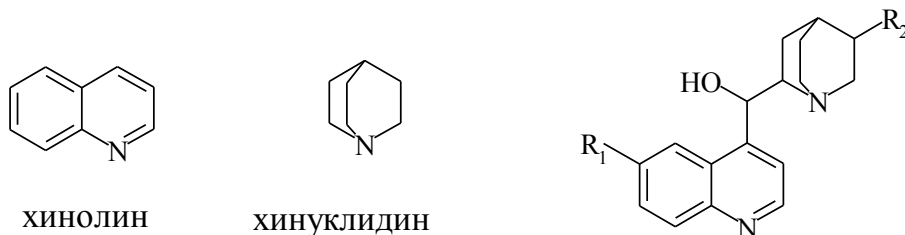
Рис. 55. УФ-спектр ниаламида

Производные хинолина

Наиболее распространенными протозойными инфекциями, вызываемыми патогенными простейшими, являются малярия, лейшманиоз и трипаносомоз, а также трихомониаз, амебиаз, гиардиоз и токсоплазмоз. Все виды протозы являются одноклеточными организмами, приспособляемыми к различным условиям намного более гибко, чем бактерии. Они имеют довольно сложный жизненный цикл и поэтому существуют во многих формах, которые требуют разных подходов для лечения больных, зараженных протозойными инфекциями. Протоза — типичный паразит, который оккупирует клетку хозяина, размножается в ней и разрушает ее. Малярия является наиболее распространенным из заболеваний, вызываемых протозами. Возбудителями малярии являются плазмодии. Малярийный плазмодий имеет 2 цикла развития — бесполой, который происходит в организме зараженного человека (шизогония), и половой, происходящий в теле самого комара (спорогония). Химиотерапия малярии заключается в воздействии на различные стадии жизненного цикла паразита. Соответственно, антималярийные препараты подразделяются на 3 группы: 1) воздействующие на эритроцитарную стадию жизненного цикла, 2) разрушающие экзоэритроцитарную (или гепатическую) стадию, 3) воздействующие на обе стадии одновременно. Старейшими препаратами, применяемыми против малярии, являются хинин и хинидин.

Хинин — (5-винил-2-хинуклидинил)-(6-метокси-4-хинолил)метанол выделяют из коры хинного дерева. Еще в 1820 г. из коры хинного дерева были выделены два алкалоида — хинин и цинхонин, представляющие собой неконденсированные бигетероциклы, сочетающие в себе два гетероциклических ядра — хинолина и хинуклидина. Причем хинин является метоксильным производным цинхонина. Хинин и хинидин относятся друг к другу как

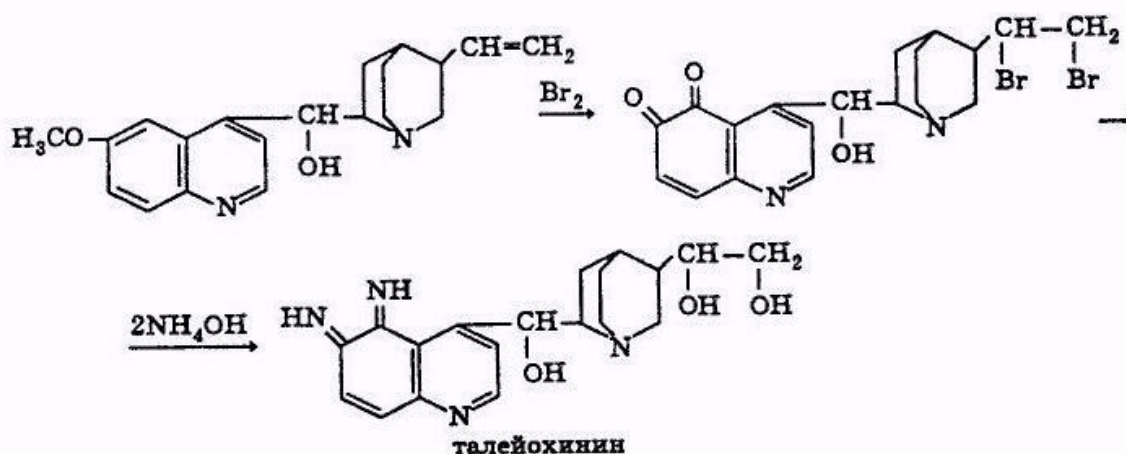
l- и *d*-изомеры (лево- и правовращающие). Каркас молекулы состоит из хинолинового кольца, в положении 4 которого посредством метиленового мостика присоединено хинуклидиновое кольцо. Метоксигруппа при С6 хинолинового кольца и винильная группа в хинуклидиновом кольце повышают активность соединения, однако не являются абсолютно необходимыми для проявления соединениями этого ряда противомаларийной активности. Хинин приобрел огромное значение как базовая структура для синтеза многочисленных соединений с противомаларийной активностью. Синтез препарата весьма сложен.



R ₁	R ₂	Алкалоиды	
		<i>l</i> -изомер	<i>d</i> -изомер
CH ₃ O-	CH ₂ =CH-	Хинин	Хинидин
H-	CH ₂ =CH-	Цинхонидин	Цинхонин

В настоящее время для лечения малярии применяют аминохинолины, такие как хлорохин и его аналоги, преимущественно для воздействия на паразита в ходе эритроцитарной стадии, и примахин — для воздействия на паразита в экзоэритроцитарной стадии.

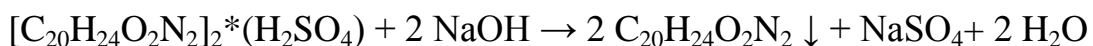
Общей реакцией на хинин является так называемая *талейохинная проба*. Она заключается в окислении хинина бромной водой до образования орто-хинона. Последующее действие раствором аммиака приводит к образованию дииминопроизводных орто-хиноидной структуры, окрашенных в изумрудно-зеленый цвет:



Алкалоиды хинной корки, не содержащие в молекуле метоксильной группы, этой реакции не дают. Характерной особенностью хинина является наличие флуоресценции в растворах серной кислоты. В присутствии окислителей цвет флуоресценции изменяется. Так, например, при действии насыщенным раствором бромной воды образуется желто-зеленая флуоресценция. Флуоресцентные реакции происходят и при воздействии на препараты хинина и хинидина другими окислителями (концентрированных серной и азотной кислот, пероксида водорода, периодата калия) в различных растворителях (воде, этаноле, диоксане, диметилформамиде). Для идентификации препаратов хинина можно использовать *осадительные* (общеалкалоидные) реактивы на органические основания: пикриновую кислоту, дихлорид ртути, танин, фосфорновольфрамную кислоту. Подкисленный серной кислотой раствор хинина в этаноле при взаимодействии со спиртовым раствором иода образует характерные (в виде листочков) зеленые кристаллы *гепепатита*:



Количественное определение препаратов хинина по ГФ выполняют гравиметрическим методом. Он основан на осаждении основания хинина из препаратов (раствором гидроксида натрия), четырехкратном извлечении его хлороформом и взвешивании остатка, полученного после отгонки хлороформа. Определить содержание препаратов можно также методом нейтрализации 0,1 М раствором гидроксида натрия в смеси спирта и хлороформа (индикатор фенолфталеин). Оба способа основаны на реакции нейтрализации солей, например хинина сульфата:



Международная фармакопея III издания рекомендует для определения препаратов хинина метод неводного титрования в смеси ледяной уксусной кислоты и уксусного ангидрида (50:20). При определении хинина гидрохлорида и дигидрохлорида прибавляют раствор ацетата ртути в уксусной кислоте и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый). Известен метод бромид-броматометрического определения хинина гидрохлорида. В присутствии концентрированной соляной кислоты и бромида калия титруют 0,1 М раствором бромата калия до устойчивой желтой окраски.

Хинин:

Характеристические полосы в УФ-спектре: водная кислота – 250, 317, 346 нм, водная щелочь – 280, 330 нм (рис. 56).

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1619, 1510, 1235, 1215, 1105, 1030 см⁻¹ (рис. 57).

Характеристические пики в масс-спектре (m/z): 189, 137, 136, 117, 81, 55, 42, 41.

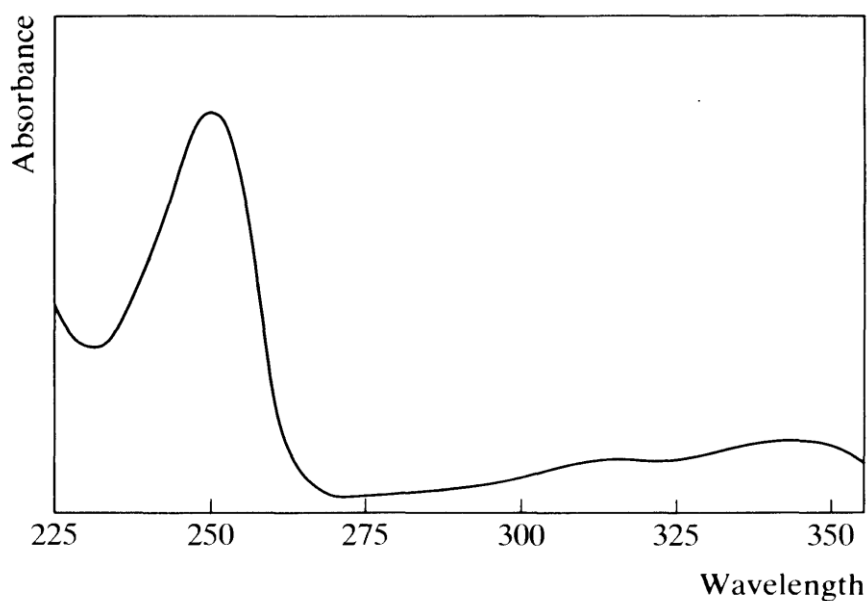


Рис. 56. УФ-спектр хинина

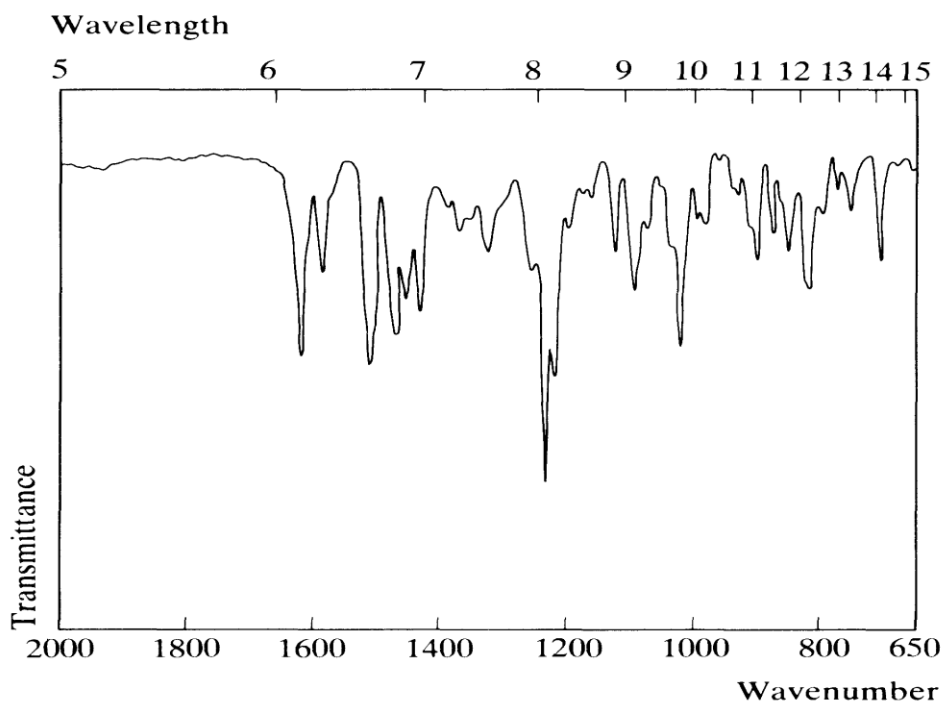
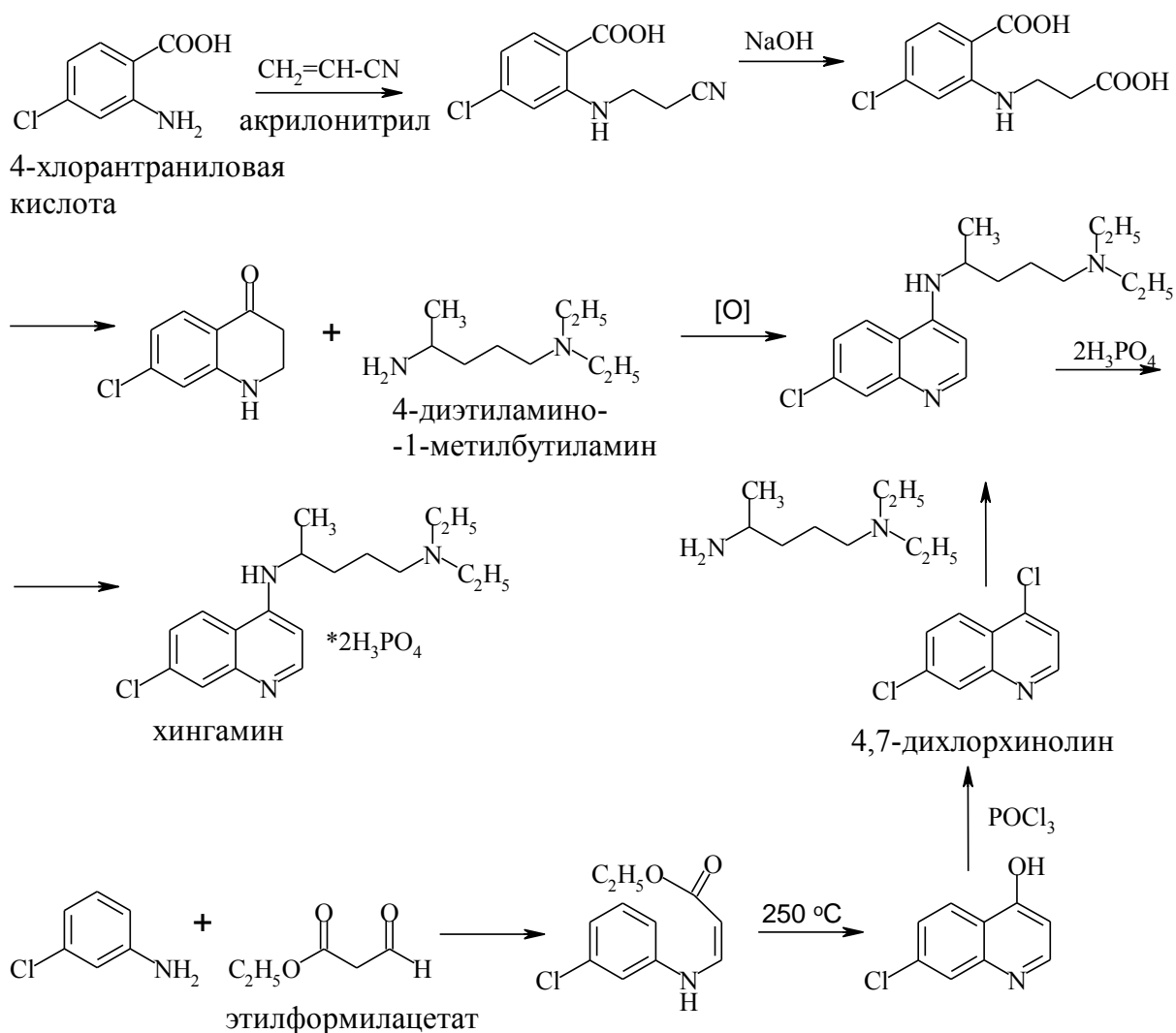


Рис. 57. ИК-спектр хинина

Хингамин (хлорохин) - 4 - (1 - метил - 4 - диэтиламинобутиламино)-7-хлорхинолина дифосфат. Исходным веществом для синтеза служит 4-хлорантраниловая кислота, которую по аминогруппе присоединяют к акрилонитрилу, после чего нитрильную группу гидролизуют до карбоксильной и замыкают дигидрохинолоновый цикл. Конденсацией с 4-диэтиламино-1-метилбутиламином получают основание хлорохина, которое переводят в фосфорнокислую соль.



Альтернативный способ получения состоит в конденсации *м*-хлоранилина с этилформиладетатом с последующей внутримолекулярной циклизацией. Полученный 7-хлор-4-гидроксихинолин действием оксохлорида фосфора переводят в 4,7-дихлорхинолин, в последнем замещении атома хлора в 4-м положении получают основание хлорохина.

Хингамин быстро вызывает гибель бесполой эритроцитарной формы всех видов плазмодиев. Оказывает также гамонтоцидное действие. Применяется для лечения острых проявлений всех видов малярии и для химиопрофилактики. Спектр действия хингамина не ограничивается влиянием на малярийный плазмодий. Он оказывает тормозящее действие на синтез нуклеиновых кислот, активность некоторых ферментов, иммунологические процессы. Препарат нашел широкое применение при лечении коллагенозов (заболеваний системы соединительной ткани). Полагают, что в основе терапевтического действия хингамина при ревматоидном полиартрите лежит иммуносупрессивное действие, преимущественное влияние на метаболизм иммунокомпетентных клеток, а также влияние на метаболизм соединительной ткани. Имеются также данные об эффективности хингамина при болезни Бехтерева (анкилозирующий спондилоартрит), болезни Боровского, гломеруло-

нефрите и амилоидозе почек, хроническом гепатите, плоском красном лишае.

Для идентификации хингамина используется спектрофотометрия в УФ-области: 0,001%-ный раствор препарата в 0,01 М растворе соляной кислоты должен иметь три максимумов поглощения - 257, 329 и 343 нм. Подлинность хингамина подтверждают реакциями осаждения. При действии растворами гидроксидов выпадает осадок основания препарата. Для обнаружения хингамина используют реакцию образования пикрата, который имеет желтую окраску и стабильную температуру плавления (204,5—207°C).

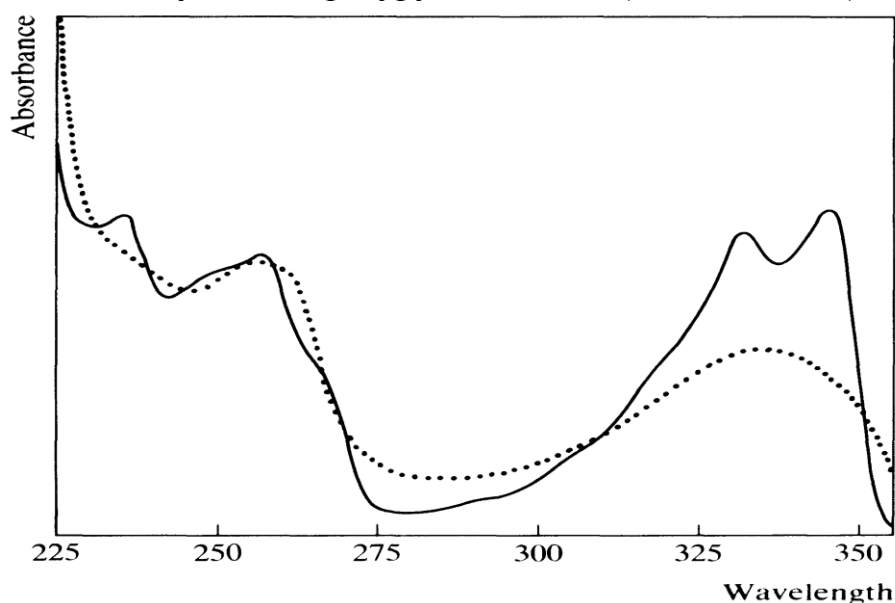


Рис. 58. УФ-спектр хингамина

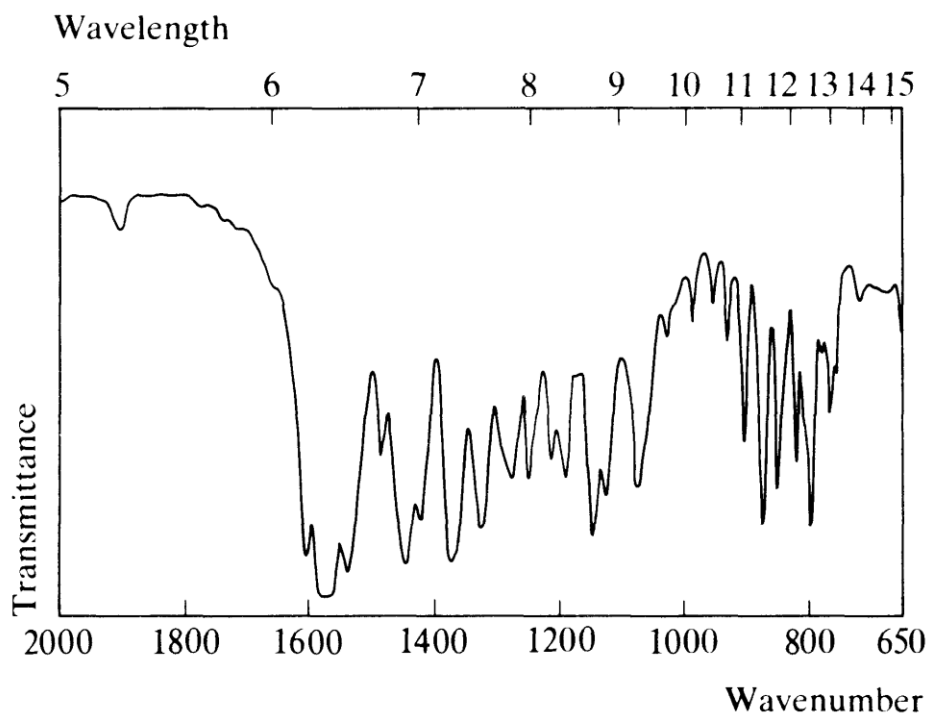


Рис. 59. ИК-спектр хингамина

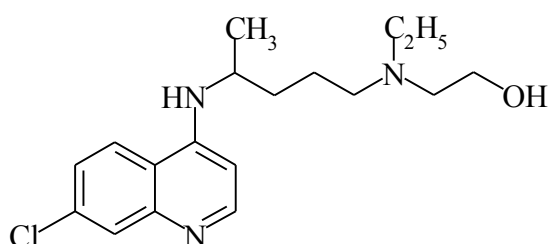
Хингамин, являясь азотсодержащим органическим основанием, дает положительные реакции с другими осадительными (общеалкалоидными) реактивами: Вагнера, Майера, Драгендорфа, а также с раствором дихромата калия. При испытании подлинности ГФ рекомендует обнаруживать наличие фосфат-ионов в препарате. Для этого можно использовать реакцию с молибдатом аммония.

Характеристические полосы в УФ-спектре: водная кислота – 257, 329, 343 нм, водная щелочь – 254, 330 нм (рис. 58).

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1612, 1573, 1538, 1155, 870, 800 см^{-1} (рис. 59).

Характеристические пики в масс-спектре (m/z): 319, 247, 245, 112, 87, 86, 73.

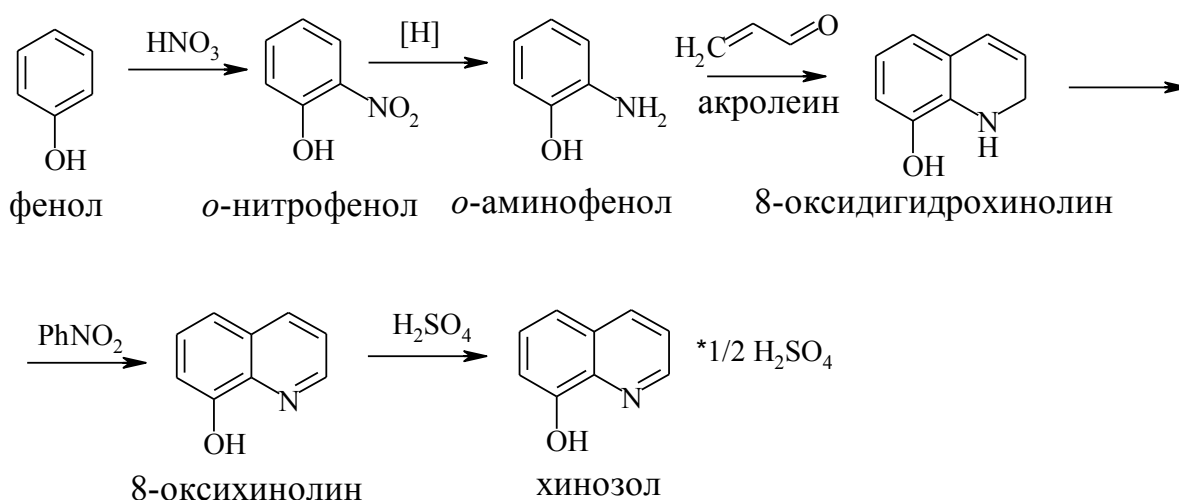
Плаквенил (гидроксихловохин) – по химическому строению и типу действия сходен с хлорохином. Отличается несколько лучшей переносимостью.



плаквенил

Испытание на подлинность и количественное определение выполняют методом ВЭЖХ.

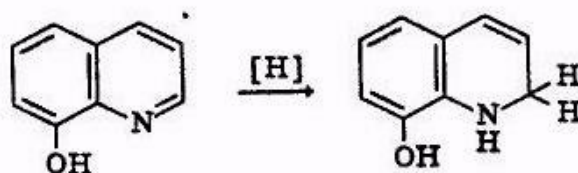
Хинозол – сульфат 8-оксихинолина (в настоящее время исключен из Государственного реестра). Получают следующим путем. Фенол нитрованием превращают в *o*-нитрофенол, который восстанавливают до *o*-аминофенола. Последний конденсируют с непредельным альдегидом – акролеином с образованием 8-оксидигидрохинолина. Его окисляют до 8-оксихинолина с помощью нитробензола, затем обрабатывают серной кислотой.



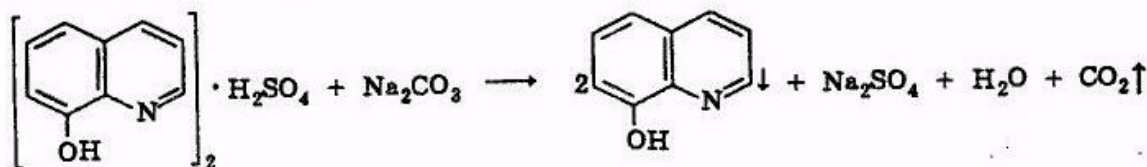
Оказывает антисептическое и сперматоцидное действие, относительно малотоксичен.

Идентифицировать и определить содержание хинозола позволяет спектрофотометрический метод при 250 и 305 нм (растворитель вода). Для испытания подлинности хинозола ГФ рекомендует реакцию, основанную на наличии фенольного гидроксила в молекуле. При действии раствором хлорида железа (III) раствор препарата приобретает зеленое или синевато-зеленое окрашивание. Наличие фенольного гидроксила в молекуле хинозола позволяет получать окрашенные соединения с диазореактивом или с диазотированными первичными ароматическими аминами. Эту реакцию используют как для идентификации, так и для фотоколориметрического определения препарата в лекарственных формах.

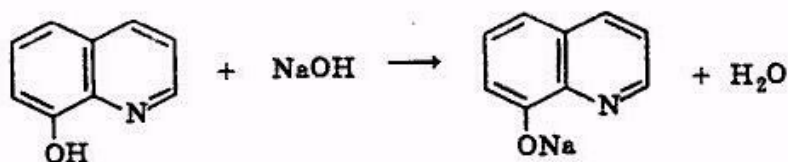
Присутствие третичного азота в хинолиновом ядре обуславливает положительные реакции хинозола с *осадительными* (обще-алкалоидными) *реактивами*: Вагнера, Майера, Драгендорфа, раствором пикриновой кислоты, раствором дихромата калия (желтый осадок). Хинозол образует окрашенные внутрикомплексные соединения с катионами металлов: магния, кадмия, меди (II), цинка, алюминия. При нагревании хинозола с хлороформом и раствором гидроксида натрия появляется быстро исчезающая зеленая окраска. Хинозол и другие производные 8-оксихинолина в присутствии цинковой пыли и разведенной соляной кислоты гидрируются в дигидропроизводные:



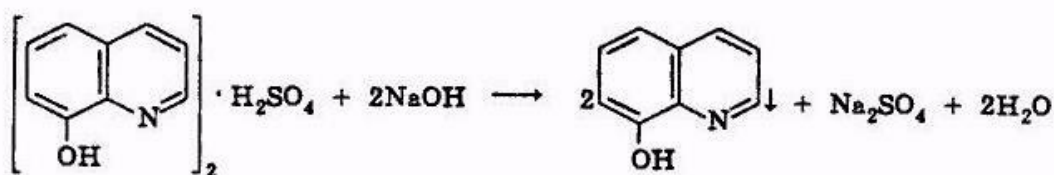
Последующее добавление к фильтрату нескольких капель пергидрола или бромной воды приводит к постепенному появлению красно-фиолетового окрашивания вследствие образования соединения хиноидной структуры. Прибавление одной капли раствора сульфата меди ускоряет эту реакцию. Сульфат-ион в хинозоле открывают с помощью раствора хлорида бария. При действии на раствор хинозола раствором карбоната натрия выпадает в осадок 8-оксихинолин:



Если карбонат натрия взят в избытке, то осадок растворяется вследствие образования растворимого в воде 8-оксихинолината натрия:



Водные растворы хинозола имеют кислую реакцию (рН 5 % - ного раствора 2,4 - 3,4) ввиду наличия связанной серной кислоты. Это позволяет выполнять количественное определение методом нейтрализации связанной серной кислоты 0,1 М раствором гидроксида натрия (индикатор фенолфталеин). Титрование ведут в присутствии хлороформа, который добавляют для извлечения выделяющегося основания хинозола (8-оксихинолина):

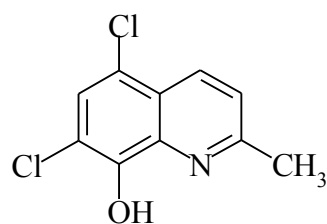


Хинозол количественно определяют комплексонометрическим методом (после перевода в основание). Основание растворяют в этаноле при нагревании до 60 °С, осаждают избытком 0,1 М раствором сульфата цинка и добавляют буферный раствор (рН 10). Осадок растворяют в хлороформе, прибавляют воду и оттитровывают избыток сульфата цинка 0,1 М раствором трилона Б (индикатор эриохром черный Т). Обратный броматометрический метод определения хинозола основан на образовании 7-бромпроизводного. Избыток 0,1 М раствора бромата калия в присутствии бромида калия устанавливают иодометрическим методом.

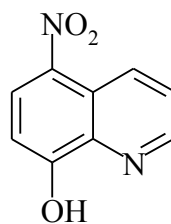
Хлорхинальдин (хлорхинальдол) – 5,7-дихлор-2-метил-8-оксихинолин. Обладает антибактериальной, противогрибковой и антипротозойной активностью. Применяют при кишечных инфекционных заболеваниях (дизентерия, сальмонеллез, пищевые токсикоинфекции, а также дисбактериоз).

Для испытания подлинности используют УФ- и ИК-спектры. УФ-спектр раствора хлорхинальдина в хлороводородной кислоте имеет максимумы поглощения при 330, 357 нм и плечо при 318 нм, а в растворе едкого натра – максимум при 263 нм. Количественно определяют неводным титрованием в уксусном ангидриде, титрант – 0.1 М хлорная кислота, индикатор – кристаллический фиолетовый.

Нитроксолин (5-НОК) – 5-нитро-8-оксихинолин. Оказывает антибактериальное действие на грамположительные и грамотрицательные микробы; эффективен также в отношении некоторых грибов. В отличие от других производных 8-оксихинолина 5-НОК быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и выделяется в неизмененном виде через почки, в связи с чем отмечается высокая концентрация препарата в моче. Применяют при инфекциях урогенитального тракта (пиелонефрит, цистит, уретрит, простатит и др.), для профилактики инфекций после операций на почках и мочевых путях.

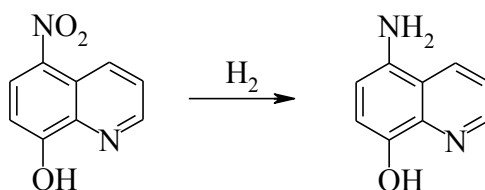
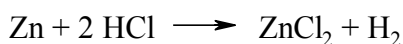


хлорхинальдин



нитроксолин

Для испытания подлинности используют УФ- и ИК-спектры. УФ-спектр 0.0005%-ного раствора нитроксолина в смеси этанол-буферный раствор с pH 9.18 (98:2) имеет максимумы поглощения при 249, 341, 452 нм и два плеча от 228 до 238 и от 258 до 268 нм, а в водном растворе хлороводородной кислоты – максимумы при 249, 293 нм. Подобно хинозолу, нитроксолин образует окрашенные внутрикомплексные соединения с катионами металлов: Mg, Cd, Cu (II), Zn, Al. Установление подлинности нитроксолина возможно также путем восстановления нитрогруппы, после чего по стандартной методике проводят реакции диазотирования и азосочетания с β-нафтолом с появлением красного окрашивания.



Количественно определяют неводным титрованием в уксусном ангидриде, титрант – 0.1 М хлорная кислота, индикатор – малахитовый зеленый. Характеристические полосы в УФ-спектре: водная кислота – 249, 293 нм (рис. 60).

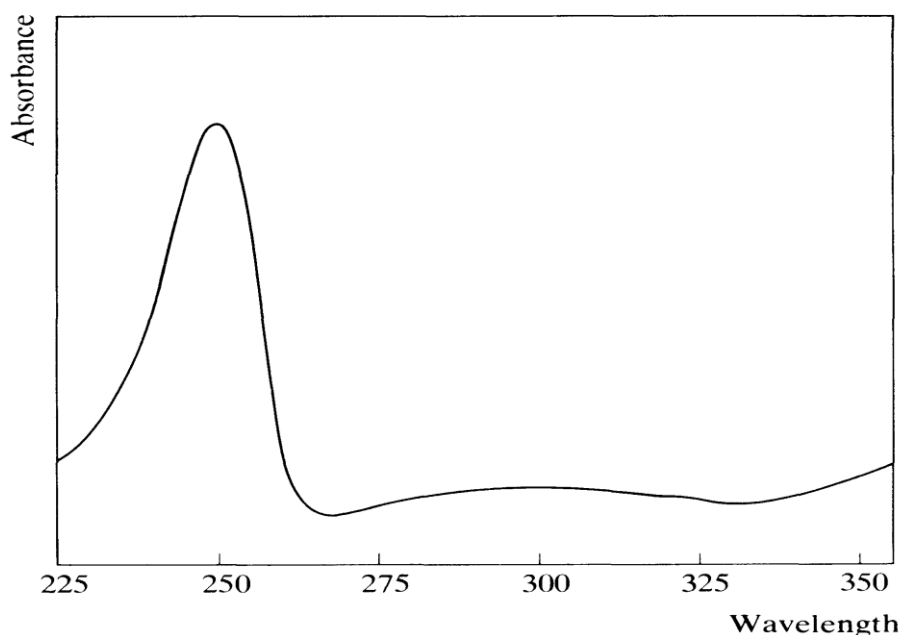
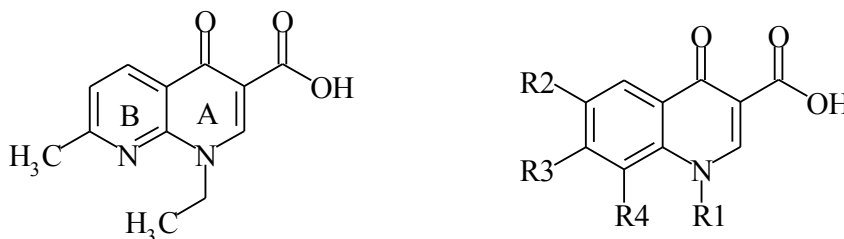


Рис. 60. УФ-спектр нитроксолина

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1565, 1504, 1307, 1277, 1189, 1149 см^{-1} .

Учитывая высокую антибактериальную активность производных 8-оксихинолина, был исследован ряд близких химических соединений. В 60-х гг. была обнаружена высокая химиотерапевтическая активность некоторых родственных оксихинолинам производных нафтиридина. Весьма активной оказалась налидиксовая кислота. В ходе поиска новых, более активных соединений установлено, что для активности налидиксовой кислоты существен пиридоновый цикл А, тогда как цикл В может варьироваться.

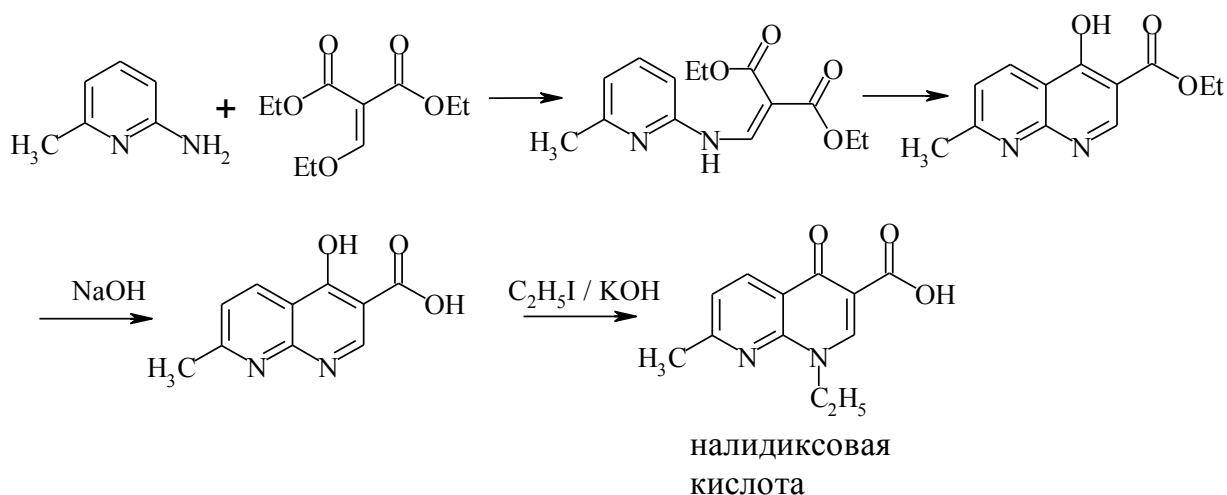


налидиксовая кислота

Были предприняты попытки изменить структуру соединения так, чтобы расширить спектр активности, в частности, против грамположительных бактерий. В качестве стартового соединения т.е. *lead compound*, был взят более легкодоступный бензоаналог. Изменяя последовательно заместители R1-R4, измеряли активность против *E. coli*, используя в качестве меры активности величину МИС – минимальной ингибирующей концентрации. В результате корреляционного анализа по параметрам получены уравнения, описывающие влияние каждого из заместителей. Анализом этих уравнений найдены оптимальные заместители: R1 = Et, R2 = F или Cl, R3 = пиперазинил или N'-метилпиперазинил, R4 = Cl или Me (возможны заместители с промежуточными значениями параметров). В конечном итоге найдено, что наиболее активными антибактериальными средствами являются соединения, содержащие в положении 7 хинолонового ядра пиперазиновый цикл, а в положении 6 – атом фтора. Эти соединения названы **фторхинолонами**. Эти результаты согласуются с представлениями о механизме действия фторхинолоновых антибактериальных агентов, ингибирующих фермент ДНК-гиразу. Так были получены офлоксацин и норфлоксацин (а позднее и другие представители класса фторхинолонов), в десятки и сотни раз превосходящие по активности исходные соединения и обладающие гораздо более широким спектром действия.

Налидиксовая кислота (невиграмон, неграм). Синтез предусматривает взаимодействие на первой стадии 2-амино-6-метилпиридина с этоксиметиле-малоновым эфиром с последующей циклизацией продукта замещения. Полученный сложный эфир гидролизуют до кислоты, которую алкилируют

по атому азота этилиодидом в присутствии щелочи с образованием налидиксовой кислоты.



Налидиксовая кислота является синтетическим антибактериальным препаратом, близким по типу действия к антибиотикам. Эффективна при инфекциях, вызванных грамотрицательными микроорганизмами: кишечной, дизентерийной и брюшнотифозной палочками, протеем, палочкой Фридлендера. Действует бактериостатически и бактерицидно. Эффективна в отношении штаммов, устойчивых к антибиотикам и сульфаниламидам. Неактивна в отношении грамположительных кокков (стафилококков, стрептококков, пневмококков) и патогенных анаэробов. Применяют главным образом при инфекциях мочевых путей (циститах, пиелитах, пиелонефритах), вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами. Может применяться при энтероколитах, холециститах, воспалении среднего уха и других заболеваниях, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами, в том числе устойчивыми к другим антибактериальным препаратам. УФ-спектр налидиксовой кислоты приведен на рис. 61.

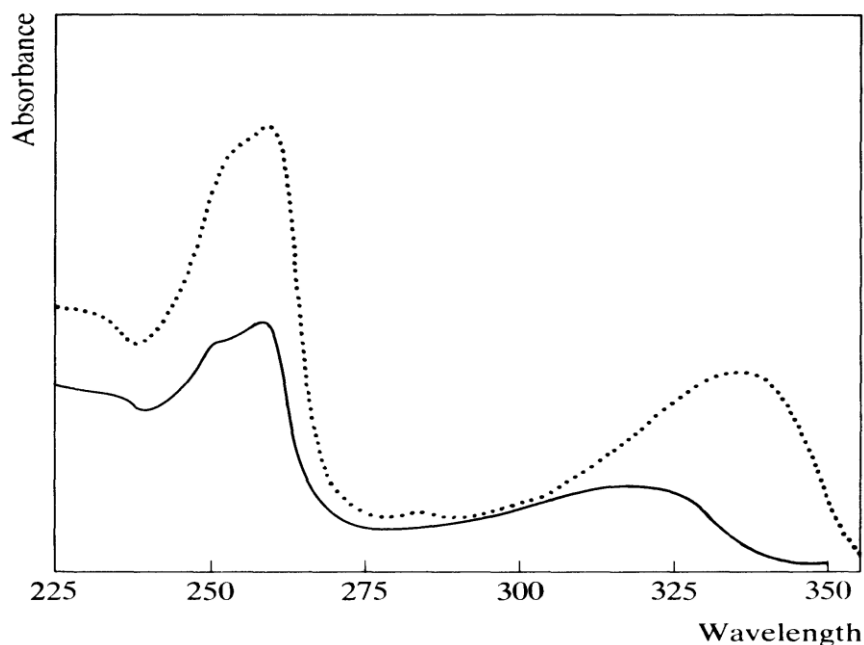


Рис. 61. УФ-спектр налидиксовой кислоты

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1704, 1613, 1515, 1250, 1225, 809 cm^{-1} (рис. 62).

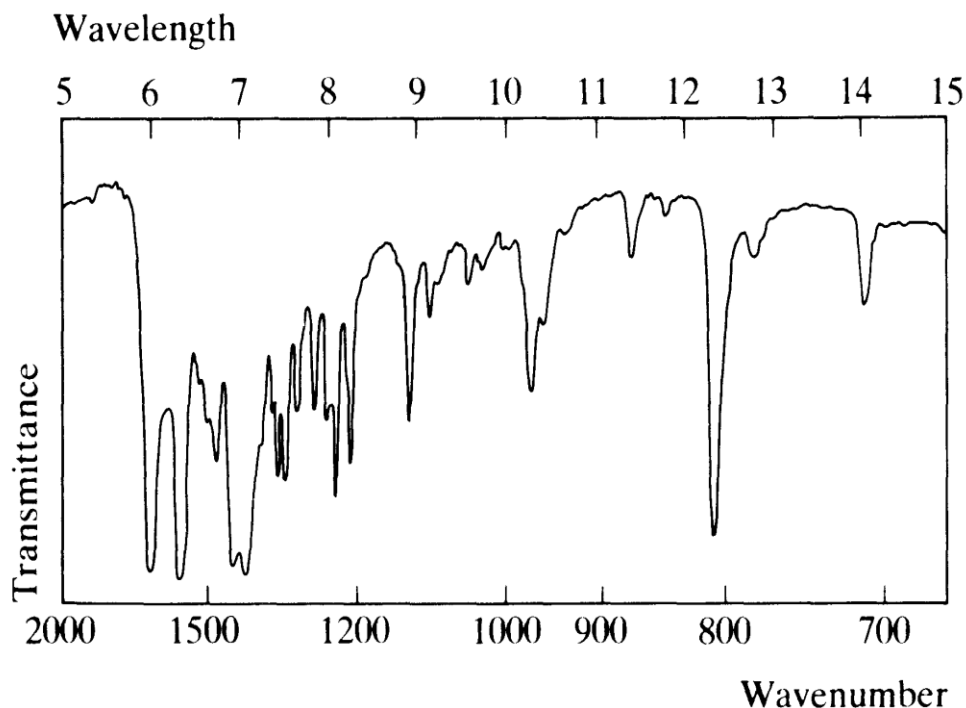
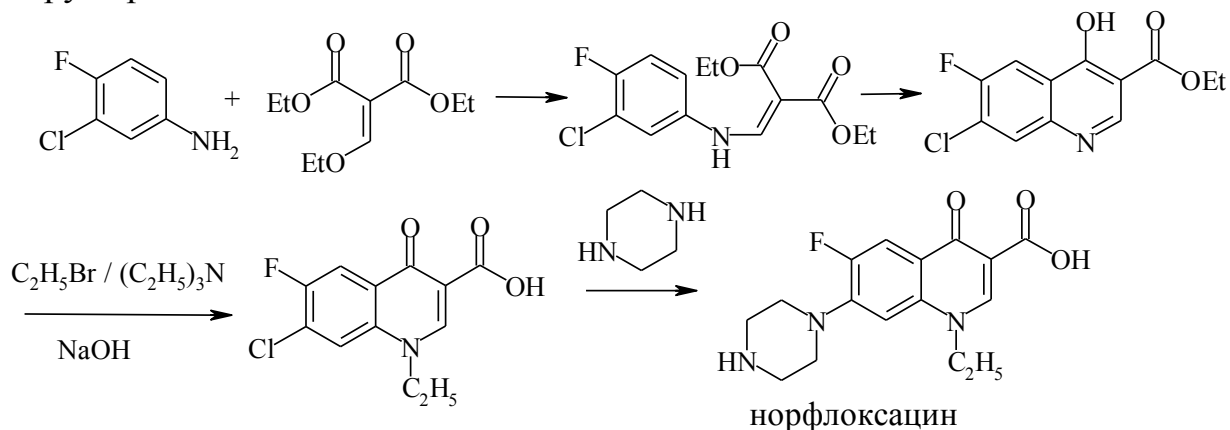


Рис. 62. ИК-спектр налидиксовой кислоты

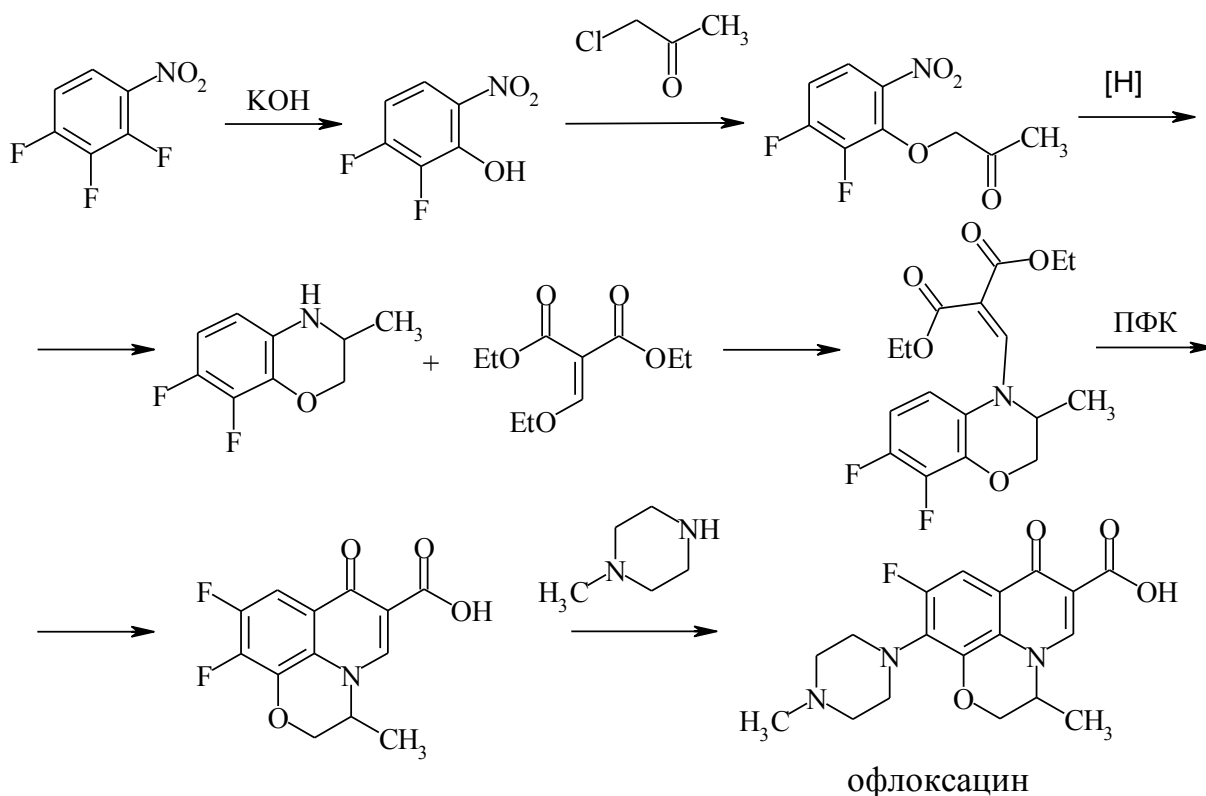
Характеристические пики в масс-спектре (m/z): 189, 188, 173, 159, 145, 132, 131, 53.

Норфлоксацин. Синтез проводится по схеме, приведенной для налидиксовой кислоты, с той лишь разницей, что в качестве исходного вещества берут производное анилина.



Препарат обладает широким спектром антибактериального действия. Преимущественно влияет на грамотрицательные бактерии. Применяют при инфекциях дыхательных путей, уха, горла, носа, кожи, инфекционных заболеваниях почек и мочевыводящих путей, органов брюшной полости и других инфекциях.

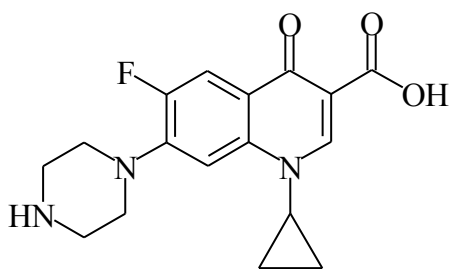
Офлоксацин. Синтез отличается тем, что на первом этапе формируется оксазиновый цикл, аннелированный к бензольному кольцу. С этой целью в 2,3,4-трифторнитробензоле селективно замещают соседний к нитрогруппе атом фтора на гидроксильную группу действием KOH, затем ее алкилируют хлорацетоном, последующее восстановление нитрогруппы сопровождается внутримолекулярной конденсацией и образованием бензоксазинового цикла. Далее, как и в предыдущих случаях, действуют этоксиметиленмалоновым эфиром с целью формирования хинолонового фрагмента.



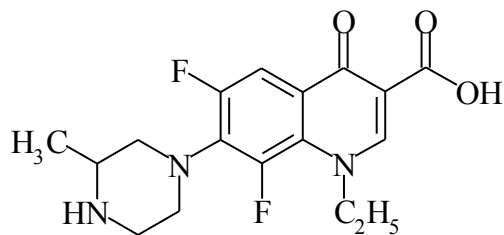
Как и другие фторхинолоны, офлоксацин обладает широким спектром антибактериального действия. Преимущественно влияет на грамотрицательные бактерии. Эффективен в отношении микроорганизмов, устойчивых к большинству антибиотиков и сульфаниламидам. Применяют при инфекциях дыхательных путей, уха, горла, носа, кожи, инфекционных заболеваниях почек и мочевыводящих путей, органов брюшной полости, простатите, инфекционных гинекологических заболеваниях, гонорее. Имеются данные об активности офлоксацина в отношении микобактерий туберкулеза.

Ципрофлоксацин (ципролет, ципробай, цифран). По химической структуре наиболее близок к норфлоксацину. Препарат оказался одним из наиболее эффективных среди фторхинолонов и нашел широкое применение в медицинской практике (о чем, в частности, свидетельствует большое количество наименований, под которыми он выпускается в разных странах).

Ломефлоксацин (ломфлос, окацин). Является одним из наиболее активных антибактериальных препаратов группы фторхинолонов.



ципрофлоксацин



ломефлоксацин

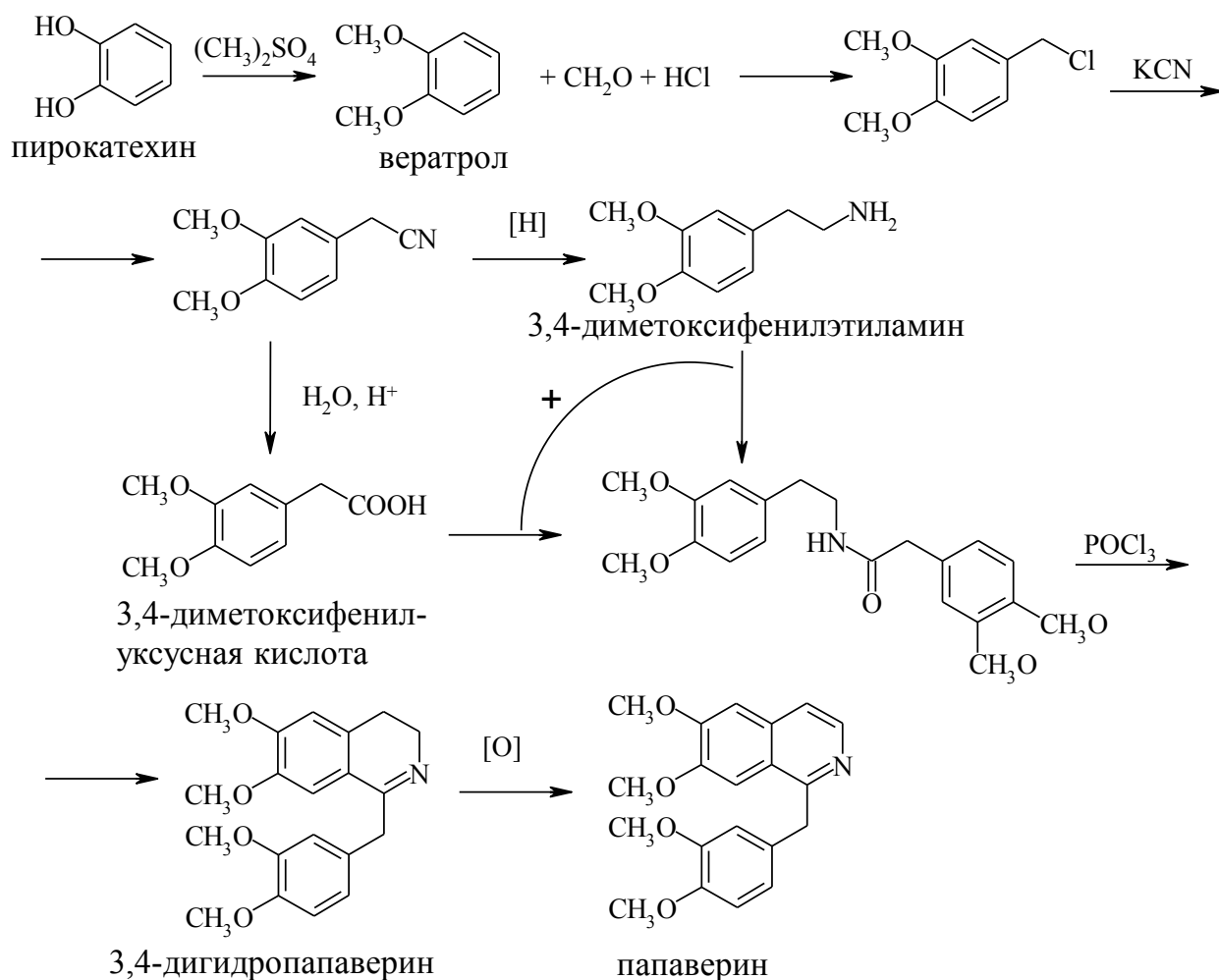
Подлинность фторхинолонов устанавливают методами УФ-, ИК-спектроскопии и ТСХ сравнением со стандартными образцами. Количественно определяют методом ВЭЖХ или неводным титрованием в уксусном ангидриде с потенциометрическим контролем.

Производные изохинолина

Ряд ценных алкалоидов, производных изохинолина, содержатся в опиум. Один из них - папаверин, производное бензилизохинолина.

Папаверин - 6,7-диметокси-1-(3,4-диметоксибензил)-изохинолин или 1-вератрил-6,7-диметоксиизохинолин, используется в виде гидрохлорида. Первый синтез папаверина осуществлен в 1910 г. Исходным соединением является вератрол (*o*-диметоксибензол), который, в свою очередь, может быть получен метилированием пирокатехина. Вератрол подвергают хлорметилированию с получением 3,4-диметоксибензилхлорида. Взаимодействием последнего с цианистым калием получают 3,4-диметоксибензилцианид. Подвергая полученный 3,4-диметоксибензилцианид восстановлению водородом над никелем Ренея получают гомовератриламмин (3,4-диметоксифенилэтиламин), а кислотным гидролизом 3,4-диметоксифенилуксусную кислоту. Взаимодействием полученных соединений синтезируют соответствующий амид. Циклизацией последнего по Бишлеру—Напиральскому с использованием хлорокиси фосфора получают 3,4-дигидропапаверин, который дегидрируют в искомый папаверин нагреванием в тетралине при высокой температуре.

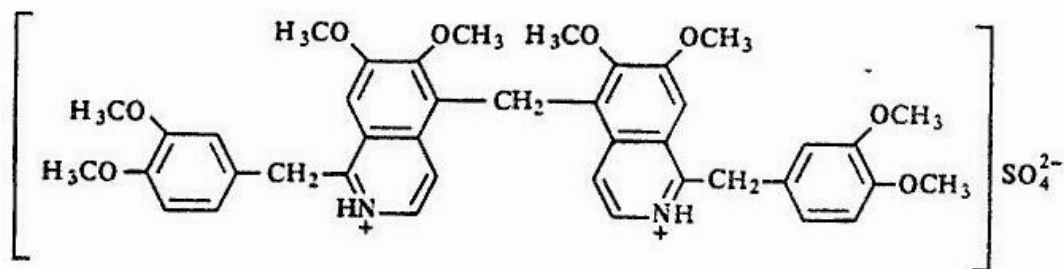
Папаверин является миотропным спазмолитическим средством. Он понижает тонус и уменьшает сократительную деятельность гладкой мускулатуры и оказывает в связи с этим сосудорасширяющее и спазмолитическое действие. В больших дозах понижает возбудимость сердечной мышцы и замедляет внутрисердечную проводимость. Механизм действия папаверина недостаточно ясен. В последние годы установлено, что он является ингибитором фермента фосфодиэстеразы и вызывает внутриклеточное накопление циклического 3', 5'-аденозинмонофосфата. Накопление цАМФ в конечном итоге приводит к нарушению сократимости гладкой мускулатуры и ее расслаблению при спастических состояниях.



Папаверин широко применяют как спазмолитическое средство при спазмах гладкой мускулатуры органов брюшной полости (при пилороспазме, холециститах, спастических колитах, при спазмах мочевыводящих путей), при спазмах бронхов, а также при спазмах периферических сосудов (эндартериите и др.) и сосудов мозга.

Подлинность папаверина гидрохлорида устанавливают по ИК-спектру, который должен соответствовать спектру сравнения, а также по УФ-спектрам растворов препарата в этаноле (280, 315, 825, 238 нм) и в 0,01 М растворе соляной кислоты (250 и 309 нм). Идентифицировать папаверина гидрохлорид (в 0,0025%-ном растворе) можно по второй производной УФ-спектра поглощения, найденной методом численного дифференцирования. Этот метод более объективен, чем анализ по положениям максимумов поглощения. Для идентификации широко используют *специальные* реактивы на алкалоиды. Применение некоторых из них основано на окислении папаверина. Так, под действием концентрированной азотной кислоты препарат приобретает желтое окрашивание, которое переходит в оранжевое при нагревании на водяной бане. При нагревании смеси препарата с концентрированной серной кислотой появляется фиолетовое окрашивание. Окрашенные продукты образуются также при действии реактивом Марки. При последующем добавлении бромной во-

ды и раствора аммиака появляется фиолетовый осадок, который после растворения в этаноле окрашивает раствор в фиолетовокрасный цвет. Реакция является специфичной для папаверина и используется при его фотоколориметрическом определении. Сущность этой реакции заключается в том, что после обработки папаверина реактивом Марки образуется сульфат метиленбиспапаверина, который легко окисляется, приобретая окрашивание. С увеличением концентрации этанола цвет раствора изменяется от фиолетовокрасного до фиолетово-синего:



сульфат метиленбиспапаверина

Положительную реакцию (зеленое окрашивание) дает папаверина гидрохлорид с раствором молибдата аммония в концентрированной серной кислоте (реактив Фреде). При обработке препарата уксусным ангидридом и концентрированной серной кислотой после нагревания на водяной бане появляется желтое окрашивание с зеленой флуоресценцией. Голубым светом флуоресцирует продукт взаимодействия папаверина гидрохлорида с перманганатом калия в кислой среде. Препарат дает также некоторые осадочные реакции. Бромная вода выделяет из раствора желтый осадок бромпапаверина гидробромида $C_{20}H_{20}O_4NBr \cdot HBr$; спиртовой раствор иода — темно-красные кристаллы гидроиодида диiodпапаверина $C_{20}H_{19}O_4NI_2 \cdot HI$; пикриновая кислота осаждает желтый пикрат (т. пл. $220^\circ C$). Осадки образуются также с реактивами Драгендорфа, Майера. Подлинность препарата по ГФ устанавливают по хлорид-иону и выделению под действием ацетата натрия осадка основания папаверина, после очистки и высушивания которого т.пл. должна быть $145—147^\circ C$. Папаверина гидрохлорид количественно определяют, подобно другим солям алкалоидов, методом неводного титрования или методом нейтрализации в спиртовой среде (индикатор фенолфталеин). Определение папаверина гидрохлорида спектрофотометрическим методом выполняют при тех же длинах волн и в тех же растворителях, при которых испытывают подлинность. Содержание препарата рассчитывают по стандартному образцу. Относительную погрешность спектрофотометрического определения папаверина гидрохлорида можно уменьшить, применяя дифференциальный метод с использованием заменителя раствора сравнения — стандартных светофильтров. Характеристические полосы в УФ-спектре: водная кислота — 250 нм , водная щелочь — $236, 277, 326\text{ нм}$ (рис. 63).

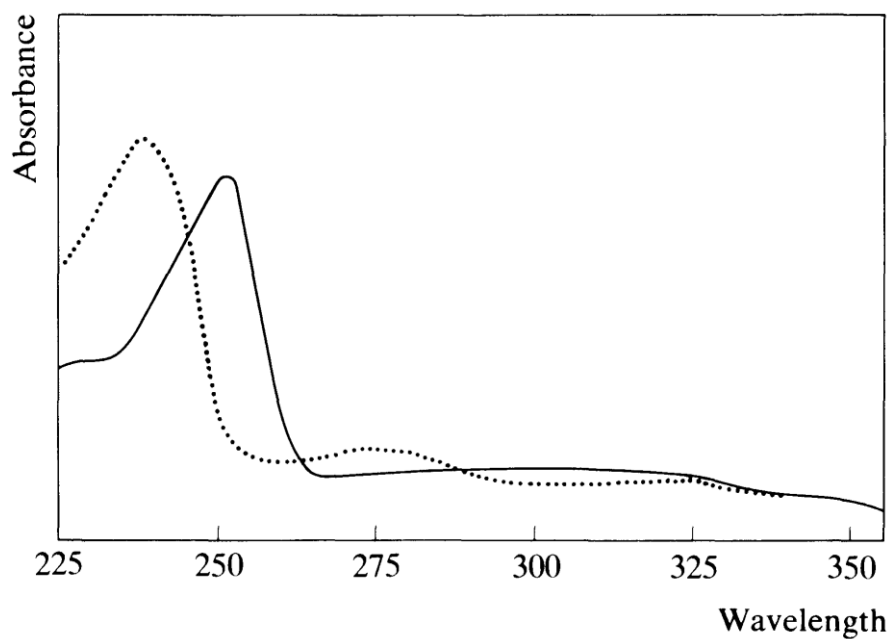


Рис. 63. УФ-спектр папаверина

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1508, 1292, 1279, 1263, 1238, 1026 см^{-1} (рис. 64).

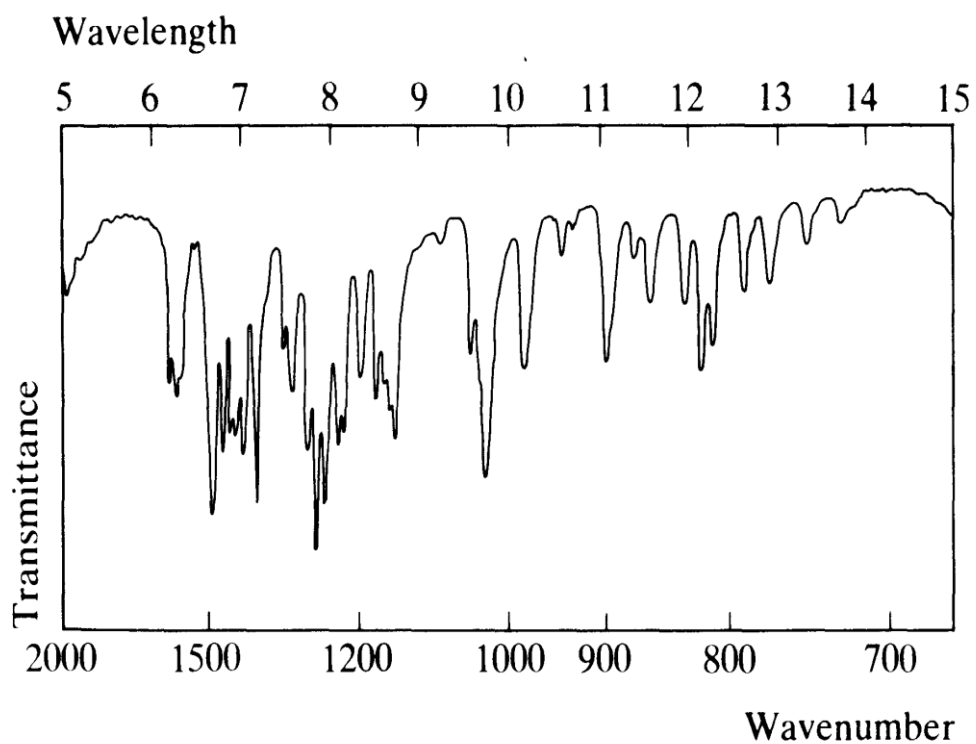
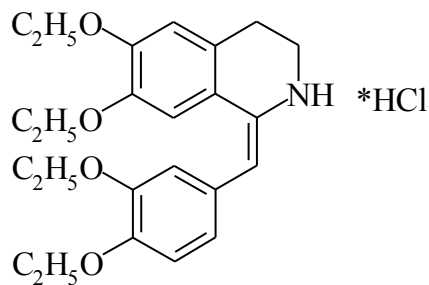


Рис. 64. ИК-спектр папаверина

Характеристические пики в масс-спектре (m/z): 340, 339, 338, 325, 324, 308, 292, 154.

Дротаверин (Но-Шпа) – синтетический аналог папаверина, 3,4-дигидропроизводное. Обладает более выраженным и более продолжительным спазмолитическим действием.



дротаверин

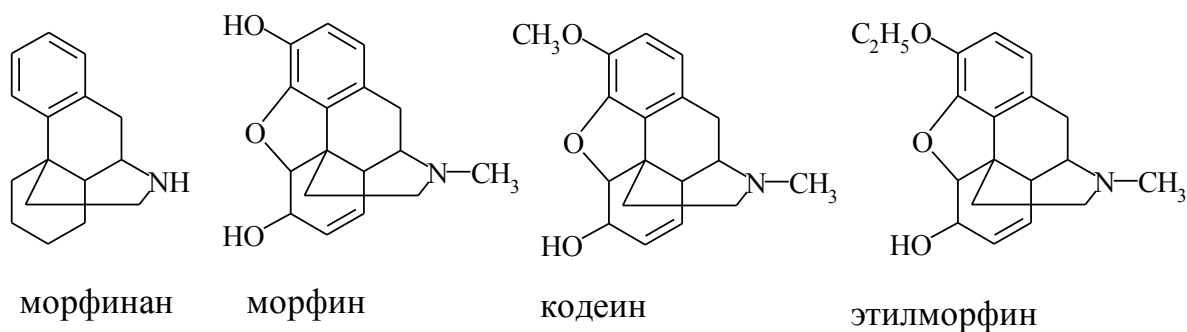
Применяют при спазмах желудка и кишечника, приступах желчно- и мочекаменной болезни, холециститах, холангитах. Может применяться как вспомогательное средство при гипертонических кризах, головной боли (спазмах церебральных сосудов), при спазмах периферических сосудов.

Нагревание дротаверина гидрохлорида с концентрированной серной кислотой в присутствии следов хлорида железа (III) приводит к появлению зеленого окрашивания, которое от добавления азотной кислоты переходит в коричнево-красное.

Вторая группа алкалоидов опия относится к производным фенантренизохинолина (морфинана). Это прежде всего морфин и его производные. Морфин является одним из основных представителей класса опиоидных (наркотических) анальгетиков.

Анальгетиками называются препараты, устраняющие или облегчающие чувство боли. Боль — очень важный защитный феномен, сопутствующий многим патологическим состояниям. Однако, выполняя свою сигнализировающую функцию, боль при чрезмерной интенсивности может, в свою очередь, усугубить течение основного заболевания, а в некоторых случаях — например, при тяжелой травме — способствовать развитию шока. Проблема облегчения болевых ощущений так же стара, как само человечество. Наверное, с достаточной уверенностью можно утверждать, что именно выделение старейшего из известных болеутоляющих средств — морфина — из опийного мака в начале XIX столетия послужило импульсом для интенсивного развития химии, фармакологии, фармации.

Анальгетики делятся на две группы: опиоиды (морфиноподобные вещества), которые воздействуют преимущественно на ЦНС, и неопиоиды (НПВС или жаропонижающие анальгетики), влияющие преимущественно на периферическую нервную систему. Опиоиды и неопиоиды различаются по многим параметрам, среди которых следует особенно выделить следующие: опиоиды являются более мощными анальгетиками, однако они не обладают противовоспалительным действием; опиоиды могут вызвать зависимость и толерантность, поэтому их применение должно быть кратковременным.



Опиоиды подразделяются на три большие подгруппы по действию на опиоидные рецепторы: агонисты, смешанные агонисты-антагонисты и антагонисты. *Опиоидные агонисты* имеют сродство к опиоидным рецепторам, имитируя активность эндогенных опиоидных анальгетиков. *Смешанные агонисты-антагонисты* являются полусинтетическими производными морфина, которые проявляют агонистическую активность в отношении одних опиоидных рецепторов и антагонистическую — в отношении других. *Опиоидные антагонисты* связываются с опиоидными рецепторами, но не активируют их. Эти соединения не используются для анальгезии. Их терапевтическое значение заключается в том, чтобы устранить побочные эффекты, возникающие при абсолютной или относительной передозировке или непереносимости больным препаратов, а также для лечения случаев зависимости от опиоидов.

Агонисты включают природные алкалоиды опия (морфин, кодеин, смесь природных алкалоидов — пантопон и омнопон); производные морфинана (леворфанол); ряд синтетических соединений производных фенилпиперидина (меперидин, промедол); 4-анилидопиперидины (фентанил, суфентанил, альфентанил); производные дифенилгептана (метадон, пропоксифен).

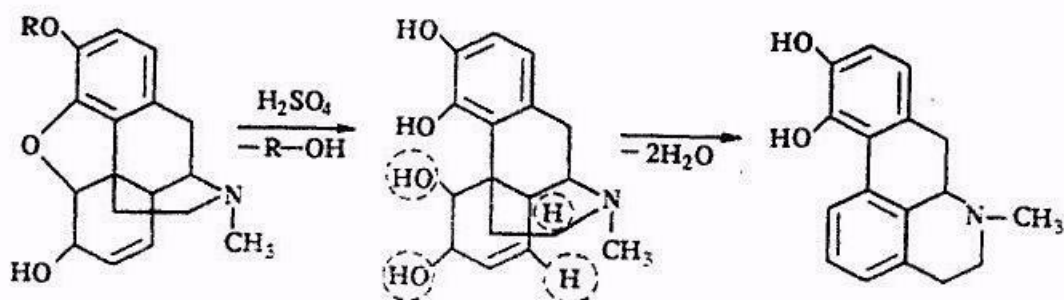
Смешанные агонисты-антагонисты включают производные морфинана (налорфин, буторфанол), фенантрена (налбуфин), бензоморфана (пентазоцин, дезоцин), ориправина (бупренорфин).

Антагонистами являются налоксон, налтрексон.

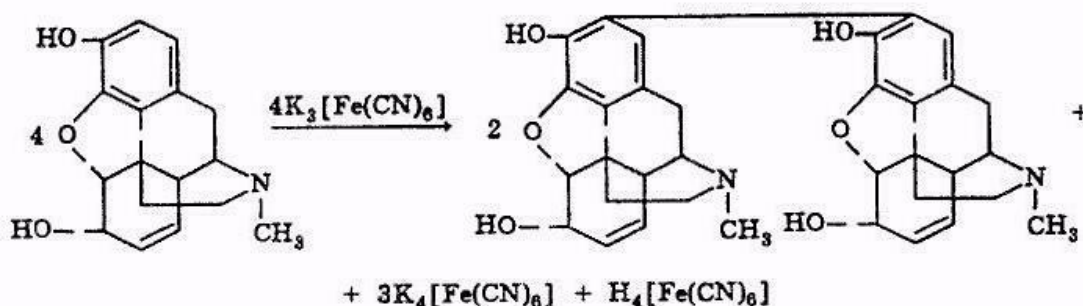
Морфин является основным представителем группы наркотических анальгетиков. Он оказывает сильное болеутоляющее действие. Понижая возбудимость болевых центров, он оказывает также противошоковое действие при травмах. В больших дозах вызывает снотворный эффект; этот эффект более выражен при нарушениях сна, связанных с болевыми ощущениями. Морфин вызывает выраженную эйфорию, и при его повторном применении быстро развивается болезненное пристрастие (морфинизм). Он понижает возбудимость кашлевого центра. Характерным для действия морфина является угнетение дыхательного центра. Применяют морфин как болеутоляющее средство при травмах и различных заболеваниях, сопровождающихся сильными болевыми ощущениями (злокачественные новообразования, инфаркт миокарда и др.), при подготовке к операции и в послеоперационном периоде, при бессоннице, связанной с сильными болями, иногда при сильном кашле,

при сильной одышке, связанной с острой сердечной недостаточностью. Для обезболивания родов морфин обычно не применяют, так как он проходит через плацентарный барьер и может вызвать угнетение дыхания у новорожденного.

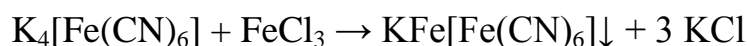
Для идентификации производных морфина используют реакцию образования апоморфина, происходящую в результате воздействия на морфин, кодеин, этилморфин концентрированных серной или соляной кислот:



Смесь концентрированных азотной и серной кислот окисляет морфин до апоморфина, который затем под действием азотной кислоты приобретает интенсивное красное окрашивание. Кодеин образует апоморфин под действием концентрированной серной кислоты; от капли раствора хлорида железа (III) раствор приобретает синее окрашивание за счет фенольного гидроксила апоморфина, а при последующем добавлении азотной кислоты появляется красное окрашивание, как и у морфина. Этилморфина гидрохлорид, сходный по химической структуре с кодеином, дает в этих же условиях совершенно аналогичную реакцию, рекомендуемую ГФ для испытания подлинности. Под действием раствора гексацианоферрата (III) калия в кислой среде морфин окисляется в оксидиморфин:

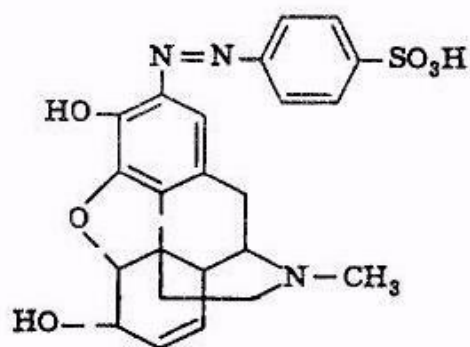


При последующем добавлении к реакционной смеси раствора хлорида железа (III) происходит образование берлинской лазури - гексацианоферрата (II) железа (III) калия, в результате чего появляется синее окрашивание:

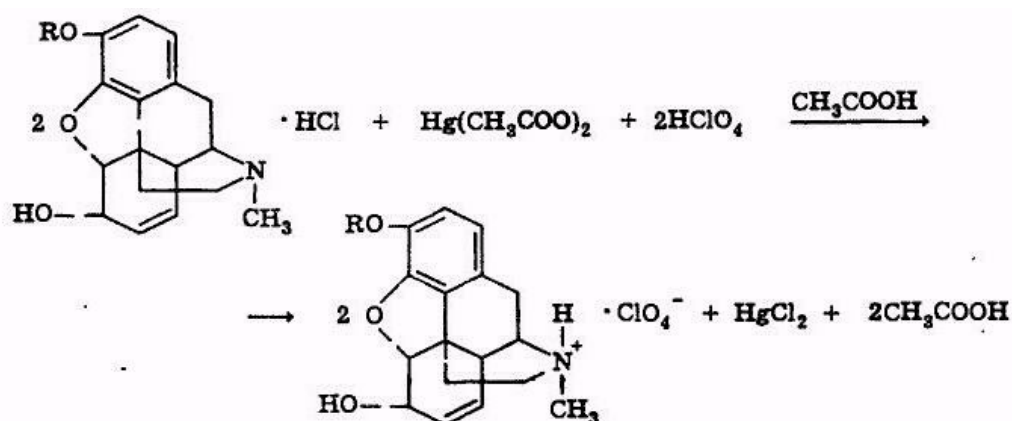


Кодеин ввиду отсутствия фенольного гидроксила этой реакции не дает.

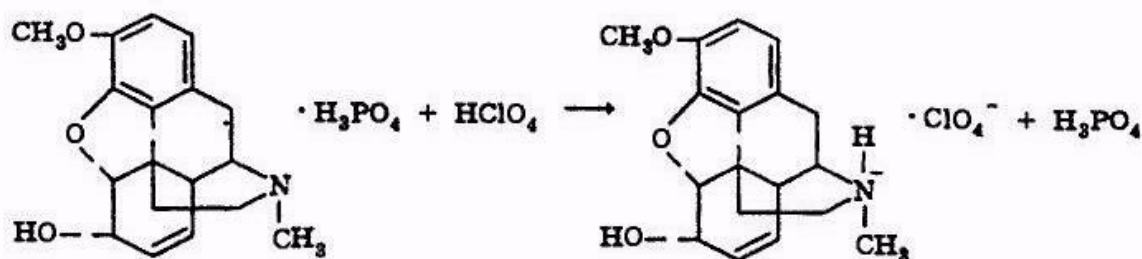
Морфин в отличие от препаратов кодеина дает положительную реакцию на фенольный гидроксил [синее окрашивание при взаимодействии с раствором хлорида железа (III)]. Морфина гидрохлорид с раствором пероксида водорода в присутствии аммиака и 1 капли сульфата меди образует постепенно исчезающее красное окрашивание. Препараты кодеина с раствором селенистой кислоты в серной кислоте приобретают зеленое окрашивание, переходящее в синее, а затем в темное желто-зеленое. Восстановительные свойства морфина гидрохлорида проявляются при взаимодействии с раствором иодата калия. После добавления разведенной серной кислоты и хлороформа, слой последнего приобретает розово-фиолетовый цвет за счет образовавшегося иода. При растирании в фарфоровой чашке равных количеств препарата и арсената калия в присутствии нескольких капель концентрированной серной кислоты после осторожного нагревания в присутствии морфина появляется темно-зеленое окрашивание, а кодеина и этилморфина — синее. Папаверин в этих условиях приобретает винно-красную окраску. Если растереть небольшое количество морфина или кодеина с сахаром и осторожно нагреть в присутствии концентрированной серной кислоты, то появляется красное окрашивание. Используют для идентификации препаратов *специальные* реактивы на алкалоиды. Препараты, производные морфинана, дают положительную реакцию с реактивом Марки (раствор формальдегида в концентрированной серной кислоте); образуется сине-фиолетовое окрашивание. Однако механизм этой реакции различен. В случае морфина, содержащего в молекуле свободный фенольный гидроксил, возникает вначале пурпурное окрашивание (продукт окисления серной кислотой), которое быстро переходит в сине-фиолетовое, поскольку образуется ауриновый краситель. В случае кодеина и этилморфина вначале происходит гидролиз метоксильной (этоксильной) группы, а затем реакция образования ауринового красителя (фиолетовое окрашивание). Под действием концентрированной азотной кислоты морфин приобретает оранжевое окрашивание, переходящее в желтое. Кодеин и этилморфина гидрохлорид в этих условиях окрашиваются в неизменяющийся оранжевый цвет. Характерную реакцию морфин дает с раствором молибдата аммония в концентрированной серной кислоте (фиолетовое окрашивание, переходящее в синее, а затем в зеленое). Идентифицировать препараты рассматриваемой группы алкалоидов и их синтетических аналогов можно и на основе использования *осадительных* (общеалкалоидных) реактивов. Общим испытанием на препараты солей алкалоидов и их аналогов является реакция осаждения оснований из растворов при прибавлении аммиака (морфина гидрохлорид) или раствора гидроксида натрия (кодеина фосфат). Выделенные основания имеют характерную температуру плавления. Основание морфина от других препаратов этой группы отличается тем, что растворяется в избытке гидроксида натрия ввиду наличия в молекуле фенольного гидроксила. Эта особенность химической структуры морфина позволила разработать для него и ряд других отличительных реакций. Так, при взаимодействии с диазосоединениями он образует азокрасители, например, с диазотированной сульфаниловой кислотой:



Количественное определение морфина гидрохлорида, этилморфина гидрохлорида и кодеина фосфата по ГФ выполняют методом неводного титрования. Гидрохлориды (морфин и этилморфин) титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты в среде безводной уксусной кислоты после добавления ацетата ртути (II) и индикатора кристаллического фиолетового:



Кодеина фосфат титруют в среде безводной уксусной кислоты 0,1 М раствором хлорной кислоты:



Определять препараты можно также методом нейтрализации в водно-спиртовой среде (индикатор фенолфталеин) с добавлением хлороформа. Известны также способы обратного аргентометрического определения морфина гидрохлорида (по хлорид-иону).

Морфин:

Характеристические полосы в УФ-спектре: водная кислота – 285 нм, водная щелочь – 298 нм (рис. 65).

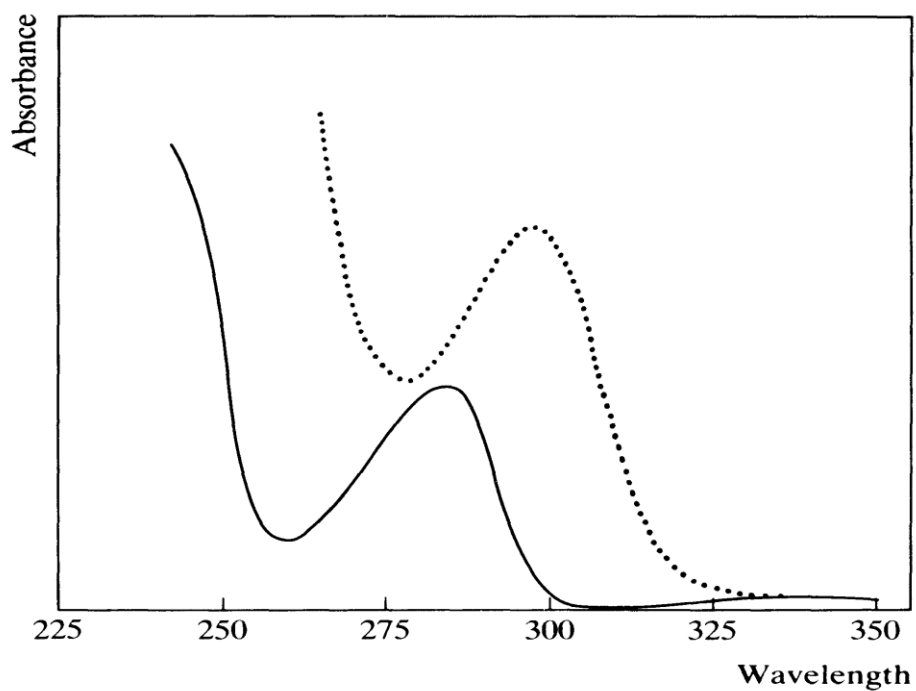


Рис. 65. УФ-спектр морфина

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1243, 1118, 1086, 945, 833, 805 см^{-1} (рис. 66).

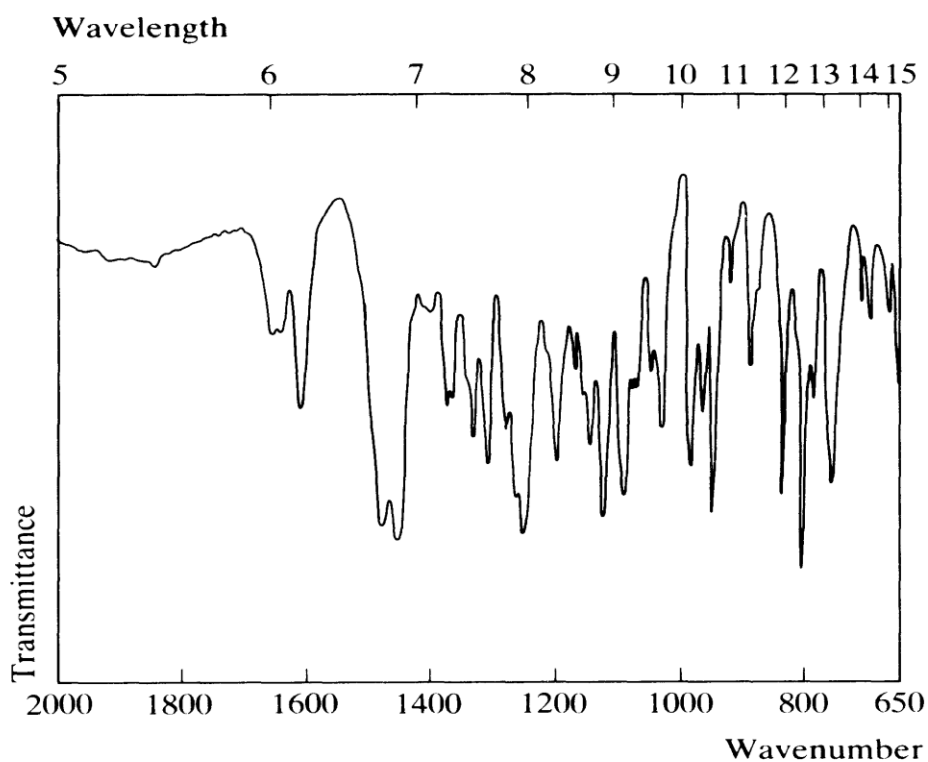


Рис. 66. ИК-спектр морфина

Характеристические пики в масс-спектре (m/z): 286, 285, 284, 215, 162, 124, 44, 42

Кодеин (метилморфин) – также содержится в опиоиде, однако в недостаточном количестве, вследствие чего его получают полусинтетическим путем

– селективным метилированием морфина. По характеру действия кодеин близок к морфину, но болеутоляющие свойства выражены слабее; сильно выражена способность уменьшать возбудимость кашлевого центра. В меньшей степени, чем морфин, угнетает дыхание. Применяют главным образом для успокоения кашля. В сочетании с ненаркотическими анальгетиками (анальгином, амидопирином), кофеином, фенobarбиталом применяется при головных болях, невралгиях и т.п.

Характеристические полосы в УФ-спектре: водная кислота – 285 нм, щелочной сдвиг отсутствует (рис. 67).

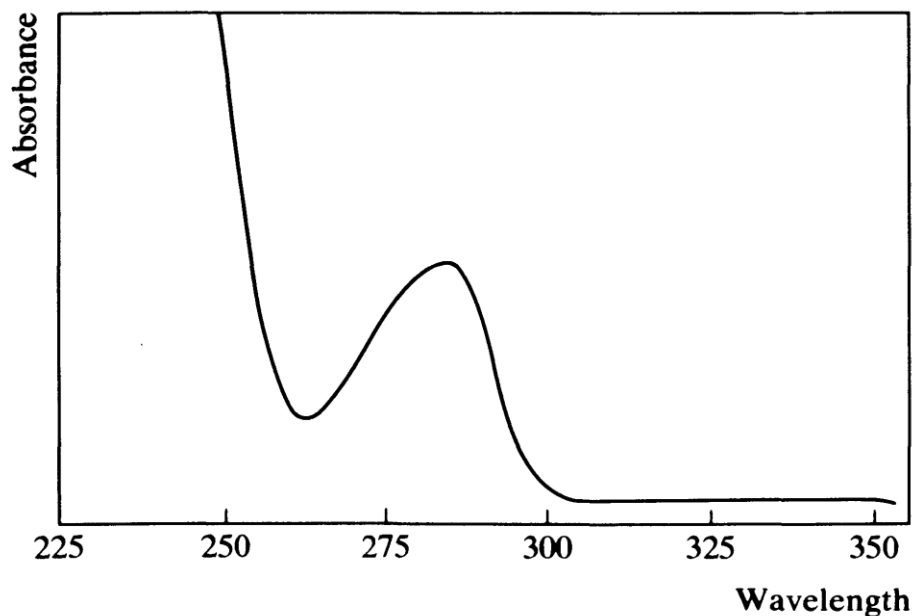


Рис. 67. УФ-спектр кодеина

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1500, 1268, 1111, 1052, 934, 793 см^{-1} (рис. 68).

Этилморфин - получается полусинтетическим путем из морфина. По общему действию на организм близок к кодеину. Применяют внутрь для успокоения кашля при хронических бронхитах, туберкулезе легких и т. п., а также как болеутоляющее средство. Этилморфина гидрохлорид имеет также применение в офтальмологической практике. При введении в конъюнктивный мешок растворы препарата вызывают гиперемию с последующей анестезией и временным отеком конъюнктивы; препарат способствует успокоению болей и рассасыванию экссудатов при кератите, инфильтратах роговой оболочки, воспалении радужной оболочки и других заболеваниях глаз.

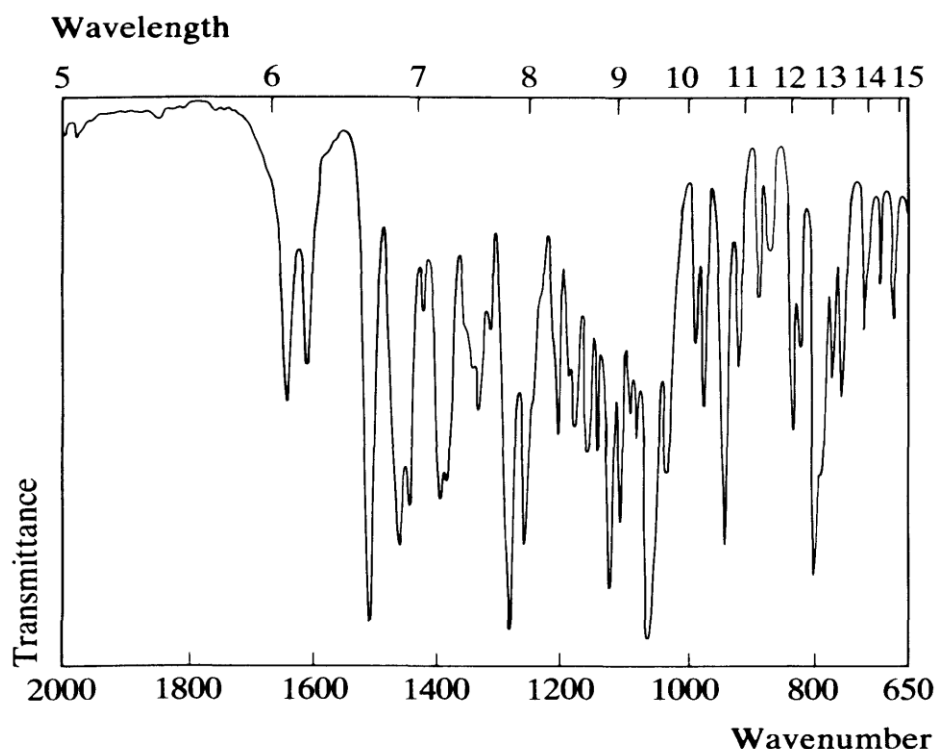
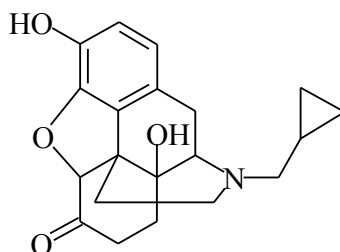


Рис. 68. ИК-спектр кодеина

Характеристические пики в масс-спектре (m/z): 300, 299, 229, 162, 124, 69, 59, 42.

Налтрексон – полусинтетический препарат, N-циклопропильное производное оксиморфона. Является антагонистом опиатных рецепторов, лишенным морфиноподобной активности.



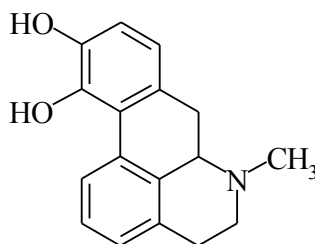
налтрексон

Применяют главным образом при острой интоксикации наркотическими анальгетиками. В связи с длительным действием может применяться для терапии пристрастия к опиатам.

УФ-спектр налтрексона сравнивают со стандартным образцом, максимум поглощения находится при 280 нм.

Апоморфин является полусинтетическим алкалоидом, получаемым из морфина при воздействии на него соляной кислотой. При этом удаляется характерный для алкалоидов морфина кислородный мостики в результате молекулярной перегруппировки образуется новое четырехциклическое соединение. Апоморфин сохраняет некоторые фармакологические свойства морфина. Он обладает слабой анальгезирующей активностью, оказывает угнетающее влияние на дыхательный центр. Особенно выражено влияние апо-

морфина на хеморецепторную пусковую («триггерную») зону продолговатого мозга, возбуждение которой обуславливает его сильное рвотное действие. Непосредственно рвотный центр апоморфина, подобно морфину, угнетает. Антагонизм нейролептиков в отношении рвотного действия апоморфина столь характерен, что в условиях эксперимента этот феномен часто используется для выявления новых нейролептических веществ. В последние годы привлекла к себе внимание способность апоморфина стимулировать дофаминергические структуры мозга. Полагают, что апоморфин является специфическим агонистом для D-рецепторов.



апоморфин

Как рвотное средство апоморфина гидрохлорид применяют при необходимости быстрого удаления из желудка ядовитых веществ и недоброкачественных продуктов питания, особенно когда невозможно произвести промывание желудка. Действие наступает через несколько минут после подкожной инъекции. Апоморфином пользуются также для выработки условнорефлекторной реакции (отвращения) к алкоголю при лечении больных хроническим алкоголизмом. Принцип метода заключается в сочетании восприятия вкуса и запаха алкогольного напитка с тошнотой и рвотой, вызываемыми апоморфином.

Установление подлинности апоморфина основано на реакциях окисления. В качестве окислителя используют, например, азотную кислоту, от одной капли которой кристаллы препарата окрашиваются в кроваво-красный цвет. При действии 0,1 М раствора иода в присутствии эфира и 5%-ного раствора гидрокарбоната натрия водный слой раствора апоморфина гидрохлорида приобретает зеленое окрашивание, а эфирный - красно-фиолетовое. Апоморфин (0,02 мг) можно обнаружить в присутствии морфина (10 мг), если смесь обработать раствором аммиака в присутствии хлороформа. Хлороформный слой окрашивается в фиолетовый цвет.

Количественно определяют апоморфина гидрохлорид методом неводного титрования (индикатор кристаллический фиолетовый), используя растворитель ледяную уксусную кислоту и титрант 0,1 М раствор хлорной кислоты. Поскольку препарат представляет собой гидрохлорид, титрование выполняют в присутствии ацетата ртути (II). Титровать можно и без добавления ацетата ртути (II), но в таком случае в качестве растворителя используют смесь муравьиной кислоты и уксусного ангидрида (1:10).

Характеристические полосы в УФ-спектре: водная кислота – 272 нм, водная щелочь – 253 нм (рис. 69).

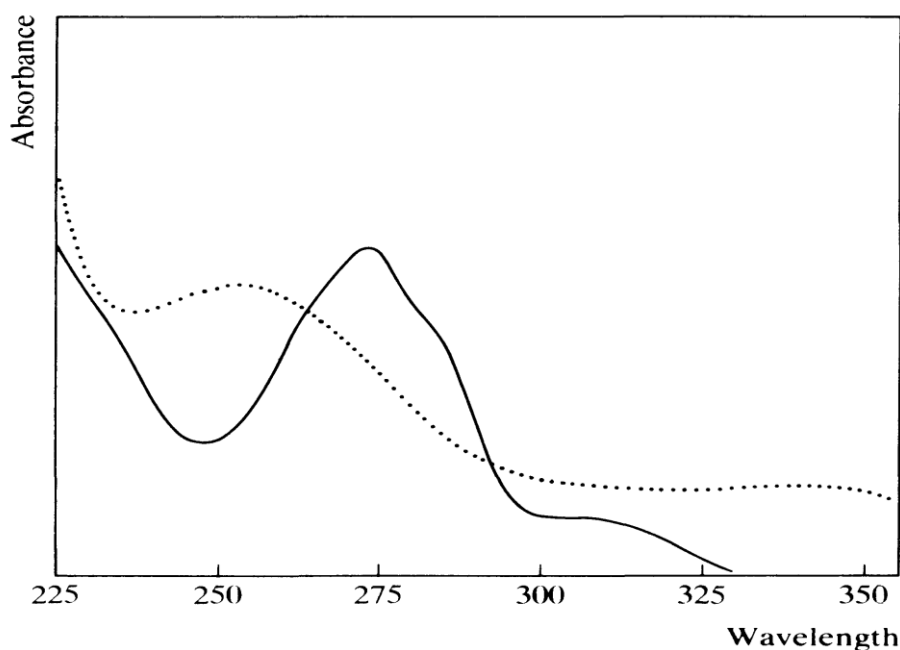


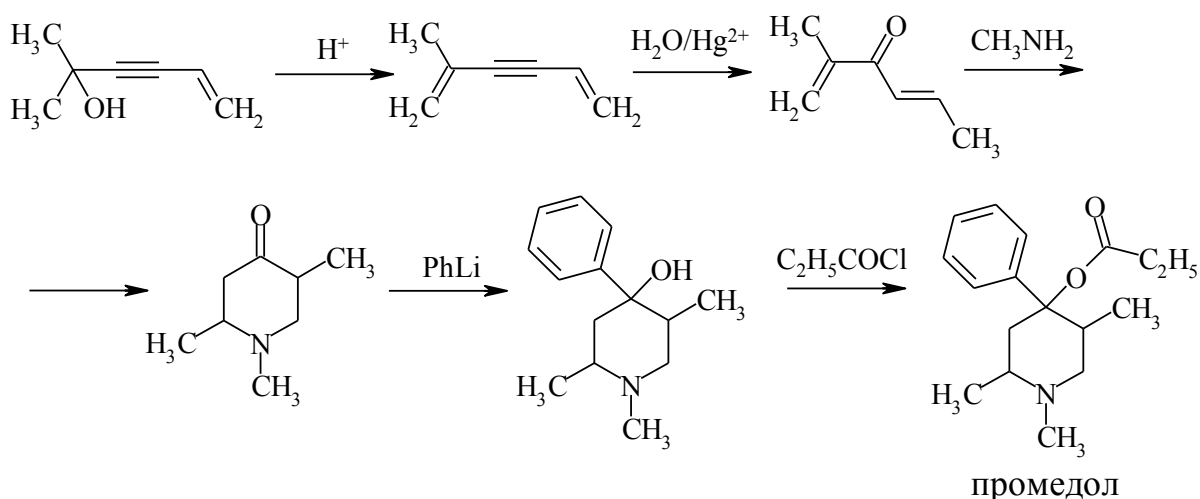
Рис. 69. УФ-спектр апоморфина

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1298, 1265, 1204, 985, 790, 752 см^{-1} .

Характеристические пики в масс-спектре (m/z): 268, 267, 266, 250, 248, 224, 220, 44.

Производные фенилпиперидина и другие опиоидные синтетические анальгетики

Промедол - 1,2,5-триметил-4-пропионилокси-4-фенилпиперидин. Является синтетическим производным пиперидина и по химическому строению может рассматриваться как аналог фенил-N-метилпиперидиновой части молекулы морфина. Синтез этого соединения основан на использовании 1,2,5-триметилпиперидин-4-она. Последний получается из диметилвинилэтинилкарбинола, продукта конденсации винилацетилен с ацетоном по реакции Фаворского, который далее подвергают дегидратации в винилизопрпенилацетилен. Тройную связь в винилизопрпенилацетилене далее гидратируют в разбавленной серной кислоте в присутствии солей двухвалентной ртути (реакции Кучерова). Полученный при этом винилизопрпенилкетон вводят в реакцию гетероциклизации с метиламином с получением 1,2,5-триметилпиперидин-4-она. Последний подвергают действию фениллития с получением 1,2,5-триметил-4-фенилпиперидин-4-ола. Ацилированием последнего хлорангидридом пропионовой кислоты получают промедол.



Промедол обладает сильной анальгезирующей активностью. Применяют промедол как болеутоляющее средство при травмах и различных заболеваниях, сопровождающихся болевыми ощущениями, при подготовке к операциям и в послеоперационном периоде и т. п. Весьма эффективен при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, стенокардии, инфаркте миокарда, кишечных, печеночных и почечных коликах, дискинетических запорах и других заболеваниях. В акушерской практике применяют для обезболивания и ускорения родов; в обычных дозах промедол не оказывает побочного действия на организм матери и плода.

Для идентификации могут быть применены цветные реакции. Для установления подлинности промедола используют цветную реакцию с раствором формальдегида в концентрированной серной кислоте. При осторожном добавлении этого реактива к раствору препарата в хлороформе на границе слоев жидкостей появляется кольцо красного цвета. При добавлении к нескольким крупинкам промедола 3-4 капель 1%-ного раствора кобальтинитрита

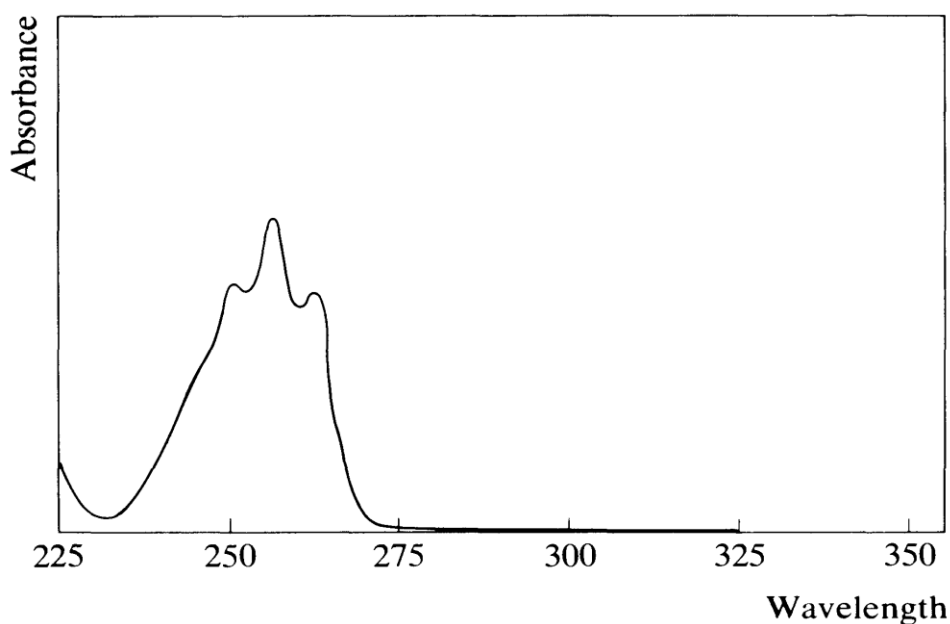


Рис. 70. УФ-спектр промедола

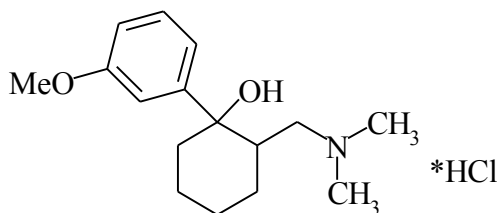
натрия в концентрированной серной кислоте появляется вишневое окрашивание. Если в тех же условиях использовать раствор ванадата аммония в концентрированной серной кислоте, то появляется зеленое окрашивание. Количественное определение промедола выполняют методом неводного титрования, используя общий принцип определения гидрохлоридов органических оснований.

Характеристические полосы в УФ-спектре: водная кислота – 251, 257 нм, щелочной сдвиг отсутствует (рис. 70).

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1738, 1195, 1181, 1162, 1141, 1077 см⁻¹.

Характеристические пики в масс-спектре (m/z): 202, 201, 187, 186, 71, 57, 56.

Трамадол – синтетический препарат из группы агонистов-антагонистов опиатных рецепторов. Обладает высокой анальгетической активностью, уступающей, однако, морфину. Дает быстрый и продолжительный эффект.



трамадол

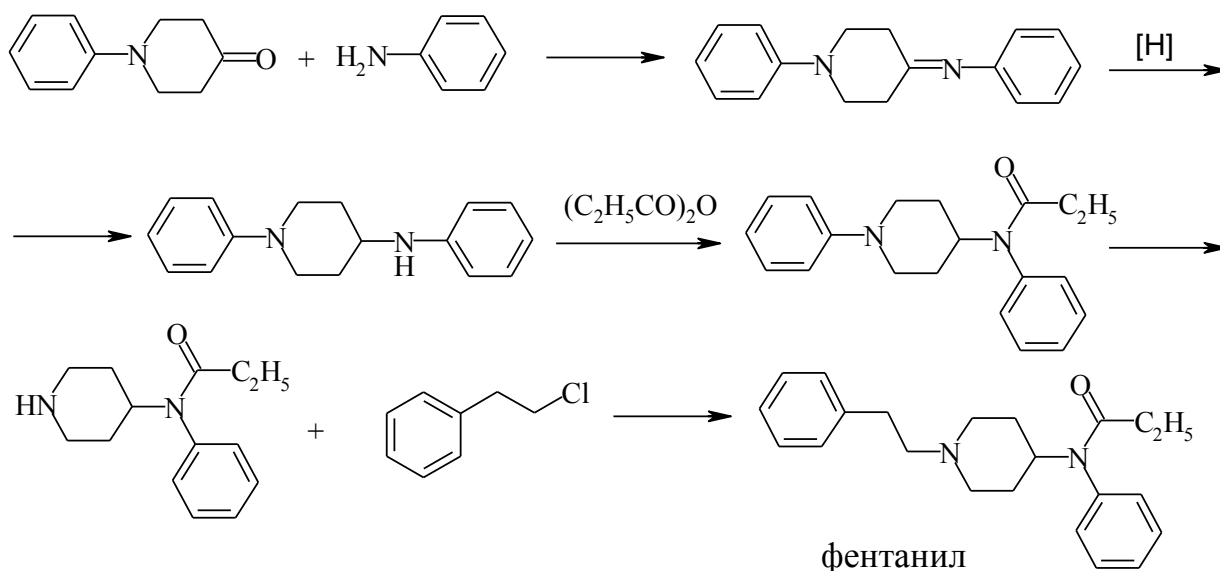
Применяется при сильных острых и хронических болях: в послеоперационном периоде, при травмах, у онкологических больных, а также перед операциями.

При растворении в концентрированной серной кислоте трамадол приобретает ярко-желтое окрашивание. Количественное определение проводят методом неводного титрования в смеси муравьиной кислоты и уксусного ангидрида. Индикатор – кристаллический фиолетовый.

Характеристические полосы в УФ-спектре: водная кислота – 272 нм, щелочной сдвиг отсутствует.

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1601, 1575, 1284, 1238, 1042, 702 см⁻¹.

Фентанил - 1-(2-фенилэтил)-4-(N-пропионилфениламино)-пиперидин. Синтетический анальгетик, производное пиперидина. Синтез фентанила осуществляют исходя из 1-бензилпиперидин-4-она, который конденсируют с анилином с получением соответствующего основания Шиффа. Двойную связь в последнем восстанавливают алюмогидридом лития и полученный 1-бензил-4-анилинопиперидин ацилируют ангидридом пропионовой кислоты. Полученный при этом 1-бензил-4-N-пропиониланилинопиперидин подвергают дебензилированию водородом с использованием в качестве катализатора палладия на угле с выделением 4-N-пропиониланилинопиперидина, который далее алкилируют 2-фенилэтилхлоридом с получением фентанила.



Фентанил по анальгетическому действию превосходит морфин примерно в 100 раз. Оказывает угнетающее действие на дыхательный центр, замедляет сердечный ритм. Оказывает сильное, быстрое, но короткое анальгезирующее действие. Фентанил используется в анестезиологии как самостоятельно, так и в сочетании с дроперидолом, для нейролептанальгезии, при премедикации разными видами наркоза, при послеоперационной анальгезии. В отличие от морфина не вызывает выброса гистамина. Применяют в условиях специализированных стационаров. Фентанил может быть использован для снятия острых болей при инфаркте миокарда, стенокардии, инфаркте легкого, почечных и печеночных коликах.

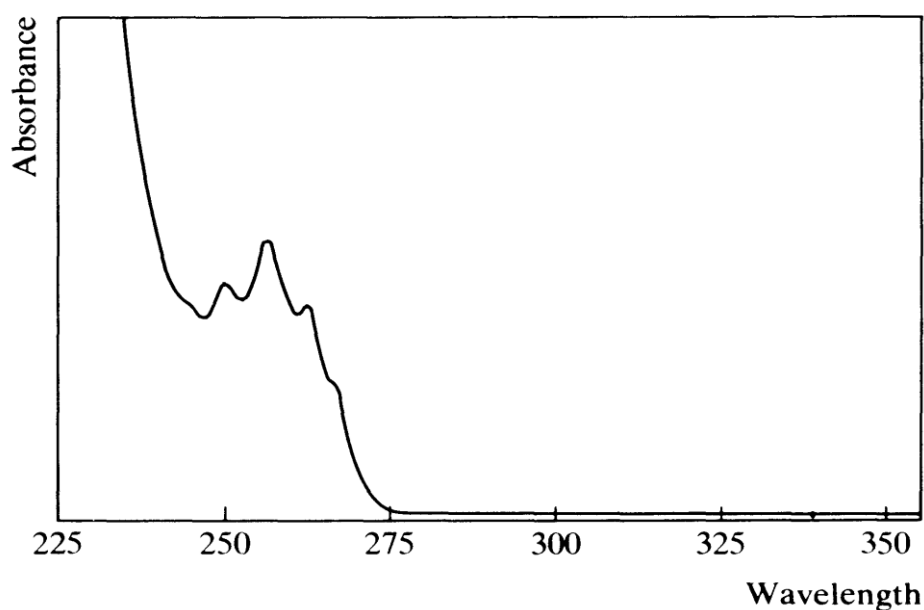


Рис. 71. УФ-спектр фентанила

Фентанил дает цветную реакцию с 1%-ным раствором лимонной кислоты в уксусном ангидриде, при нагревании на водяной бане смесь приобретает

красно-фиолетовое окрашивание (реакция на третичный атом азота). Количественное определение проводят методом неводного титрования в уксусном ангидриде. Титрант – 0.1 М хлорная кислота, индикатор – кристаллический фиолетовый.

Характеристические полосы в УФ-спектре: водная кислота – 251, 257, 263 нм (рис. 71).

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1660, 1493, 1273, 1263, 1236, 701 см^{-1} (рис. 72).

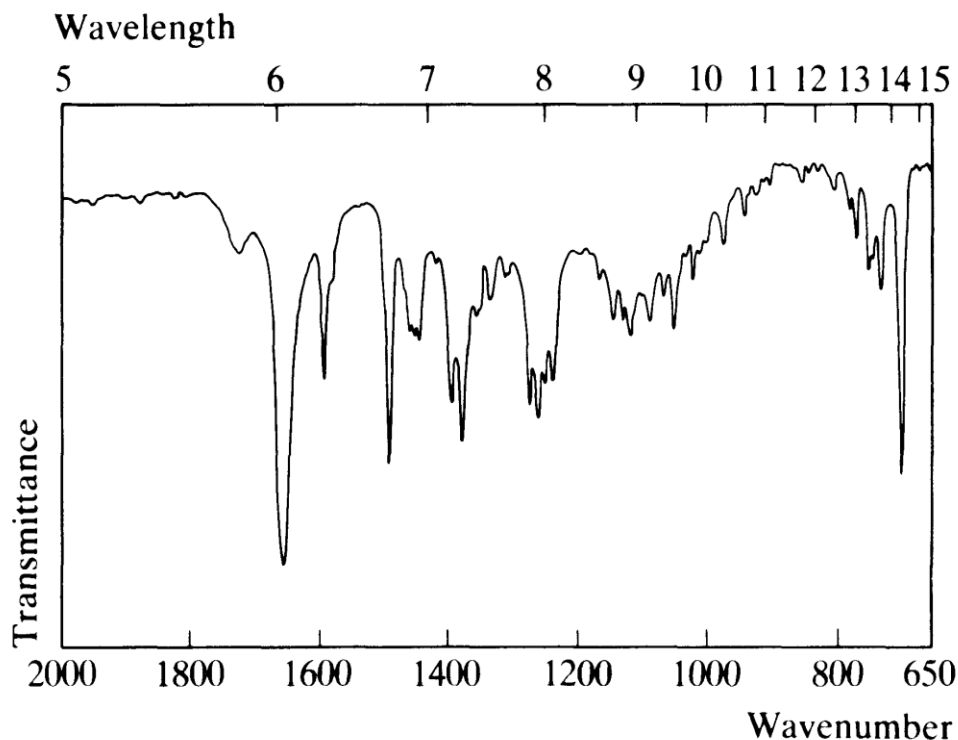
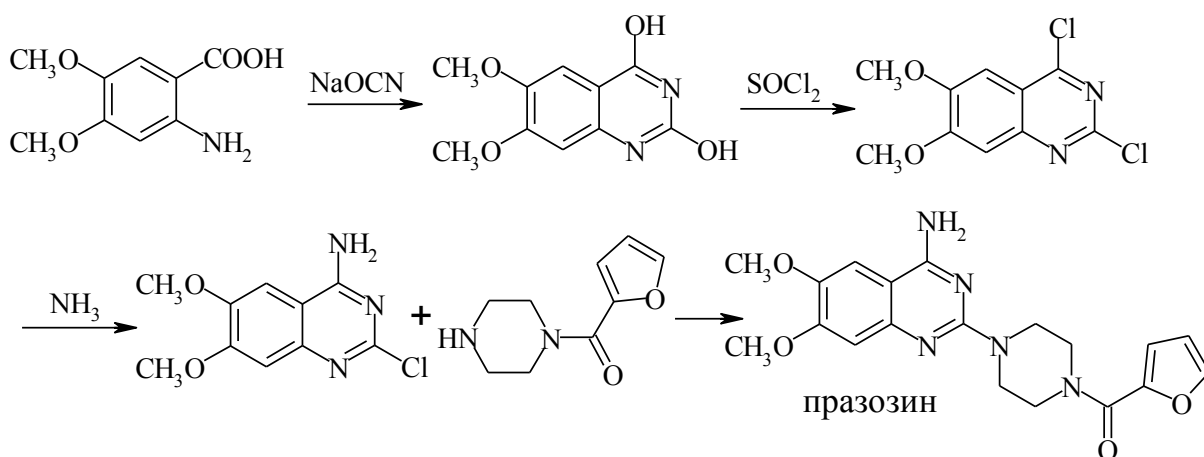


Рис. 72. ИК-спектр фентанила

Характеристические пики в масс-спектре (m/z): 245, 189, 146, 105, 44, 43, 42, 29.

2.11 Производные хиназолина

Празозин — 1-(4-амино-6,7-диметокси-2-хиназолинил)-4-(2-фуроил)-пиперазин синтезируют исходя из 2-амино-4,5-диметоксибензойной кислоты, которую действием цианата натрия подвергают гетероциклизации в 2,4-дигидрокси-6,7-диметоксихиназолин. Замещая гидроксильные группы полученного соединения на атомы хлора реакцией с хлористым тиоилом или смесью хлорокиси фосфора с пятихлористым фосфором, получают 2,4-дихлор-6,7-диметоксихиназолин. Последующим взаимодействием с аммиаком атом хлора при С4 пиримидинового кольца замещают на аминогруппу, что приводит к получению 4-амино-2-хлор-6,7-диметоксихиназолина. Введением последнего в реакцию с 1-(2-фуроил)пиперазином получают празозин.

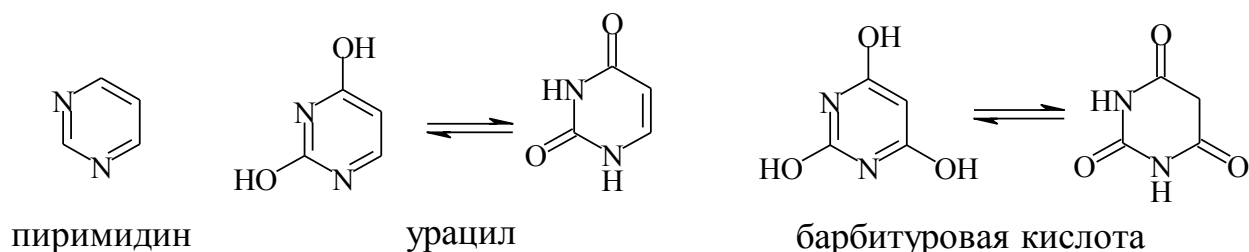


Празозин является адrenoблокатором, избирательно действующим на пост-синаптические α -адренорецепторы. Гипотензивный эффект препарата связан главным образом с периферической вазодилатацией. Препарат оказывает одновременно артерио- и венорасширяющее действие. Применяют празозин при разных формах артериальной гипертензии. Гипотензивное действие празозина усиливается при сочетании с тиазидными диуретиками, β -адреноблокаторами и другими антигипертензивными препаратами.

Подлинность празозина подтверждают с помощью УФ- и ИК-спектров, которые измеряют после обработки метанолом, удаления растворителя и высушивания под вакуумом. Сравнивают со стандартными образцами. УФ-спектр должен иметь максимумы в области 247, 328, 342 нм. Количественно определяют неводным титрованием в ледяной уксусной кислоте в присутствии ацетата ртути. Индикатор – кристаллический фиолетовый.

2.12 Производные пиридина

Из синтетических производных пиридина в качестве лекарственных средств широко применяют производные барбитуровой кислоты и урацила. Для этих соединений характерно наличие имино-имидной таутомерии вследствие перехода протонов от атомов кислорода к атомам азота и обратно.



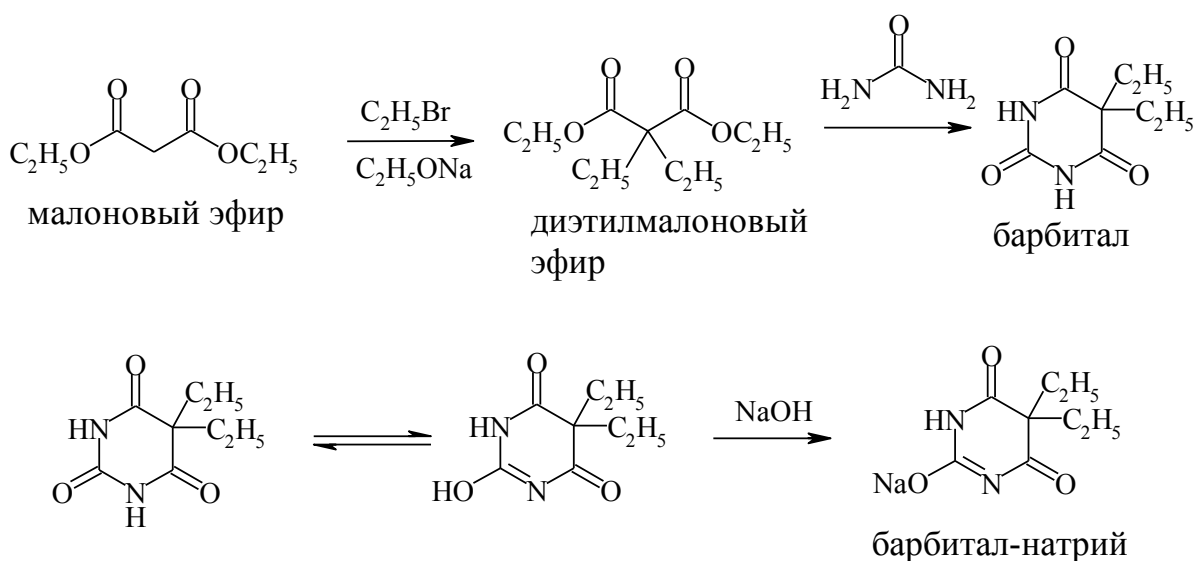
Барбитуровая кислота лежит в основе большого класса широко используемых снотворных веществ, например барбитуратов. Механизм их действия пока не раскрыт в деталях. Предположительно они активируют функцию γ -аминомасляной кислоты - природного нейромедиатора торможения передачи нервных импульсов в ЦНС. Некоторые из барбитуратов оказывают антиконвульсивное действие (фенобарбитал), другие - анестезирующее (гексенал и

тиопентал-натрий используют в неингаляционном наркозе для общего обезболивания организма). Ранее их применяли также как седативные средства, но к настоящему времени они вытеснены в этом плане бензодиазепинами - более эффективными успокаивающими средствами.

Установлено, что сила и длительность снотворного действия барбитуратов возрастает с удлинением алкильной цепи при С-5 до шести атомов углерода, а затем оно уменьшается и появляется возбуждающее действие. Разветвление боковой алкильной цепи, введение двойных связей, атомов галогенов (особенно брома) или одной фенильной группы усиливает снотворный эффект.

Общий метод синтеза производных барбитуровой кислоты заключается в конденсации замещенных во 2-м положении малоновых эфиров с мочевиной (с тиомочевинной для тиобарбитуровой кислоты). Наличие таутомерии и кислый характер протонов обуславливают возможность существования препаратов в виде натриевых солей.

Барбитал (веронал) - 5,5-диэтилбарбитуровая кислота. Синтезируют исходя из малонового эфира, который алкилируют двумя эквивалентами этилбромидом, получая диэтилмалоновый эфир. Конденсацией последнего с мочевиной получают барбитал. Для лучшей растворимости и усвояемости применяется в виде натриевой соли (барбитал-натрий).



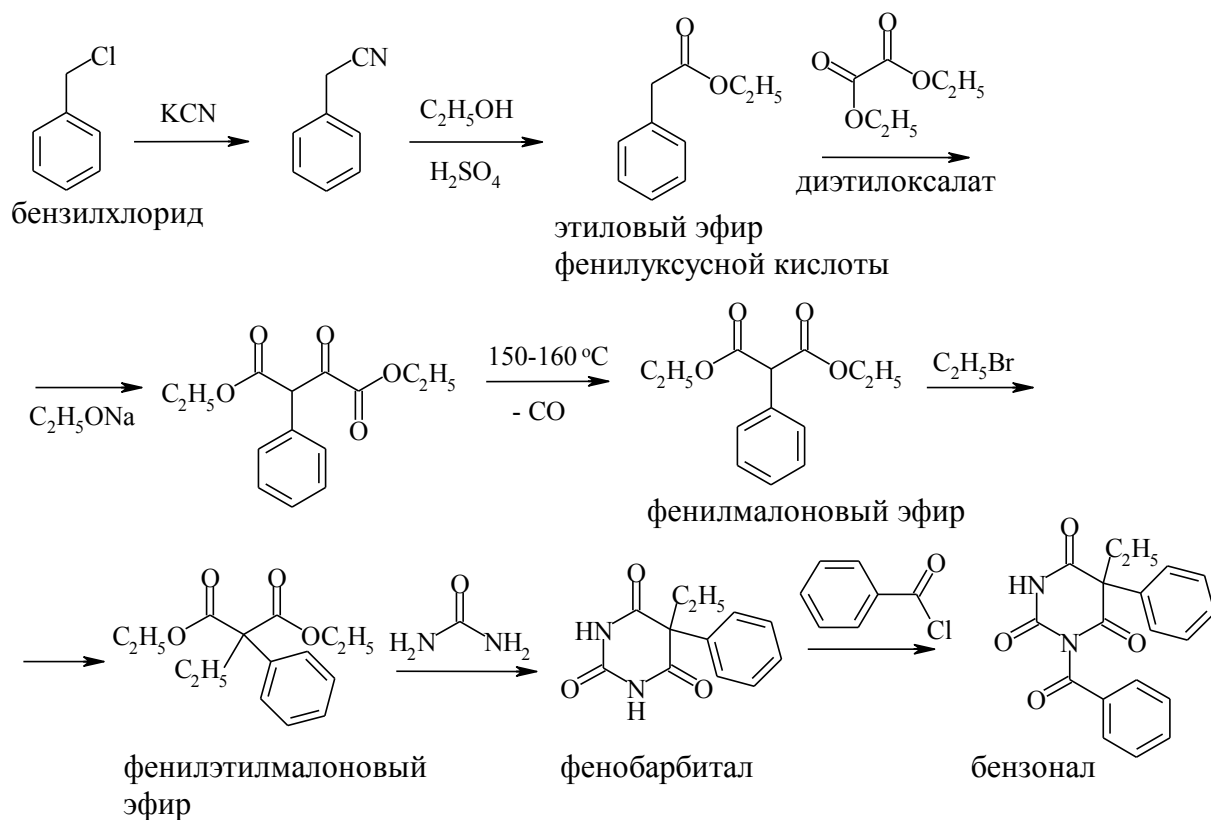
Барбитал был первым барбитуратом, предложенным для применения в медицинской практике в качестве снотворного средства (в 1903 г.). Он оказывает успокаивающее и снотворное действие; вызывает глубокий, устойчивый сон. Побочные явления выражаются в общей слабости, разбитости, тошноте, рвоте, головной боли («веронализм»).

Обычно получение 5,5-дизамещенных барбитуратов не вызывает больших проблем, но необходимость ввести циклоалифатические или ароматические заместители усложняет синтез.

Фенобарбитал (люминал) - 5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота. Особенность синтеза заключается в том, что фенилмалоновый эфир получается косвенным путем - термическим декарбонилированием эфира оксалилфени-

луксусной кислоты, который, в свою очередь, синтезируют конденсацией эфира фенилуксусной кислоты с диэтилоксалатом.

Ацилированием фенобарбитала с помощью бензоилхлорида получают бензонал.



Фенобарбитал оказывает успокаивающее, снотворное и противосудорожное действие. По сравнению с другими барбитуратами сильнее понижает

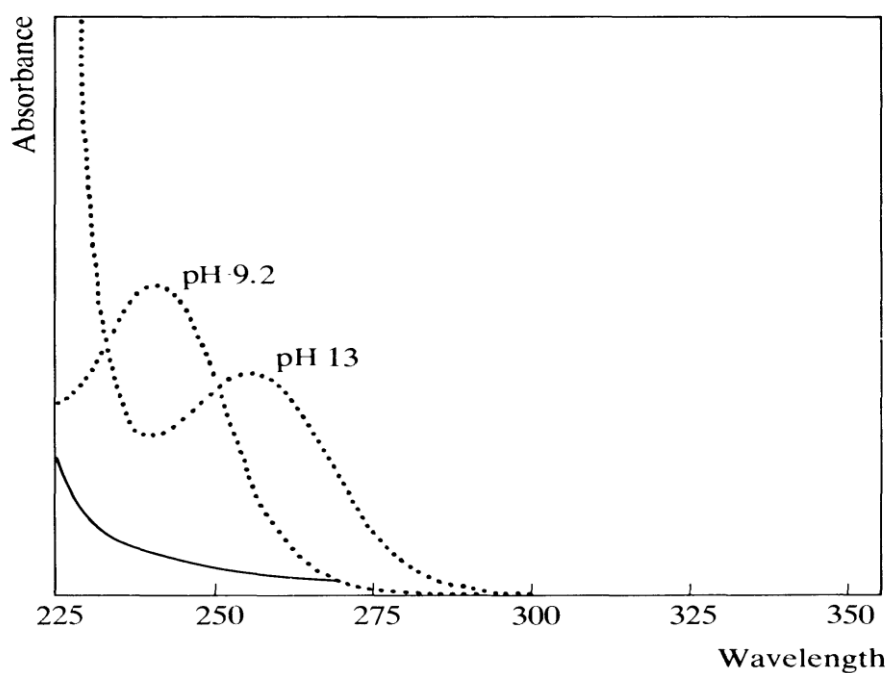


Рис. 73. УФ-спектр фенобарбитала

возбудимость двигательных центров головного мозга, в связи с чем находит широкое применение при лечении эпилепсии, хореи и спастических параличей. В малых дозах оказывает положительное влияние при начальных стадиях гипертонической болезни и при сосудистых спазмах (мигрень, стенокардия).

Характеристические полосы в УФ-спектре: борный буфер (pH 9.2) - 239 нм, водная щелочь (pH 13) – 254 нм (рис. 73).

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1770, 1712, 1684, 1670, 1310, 1300 cm^{-1} (рис. 74).

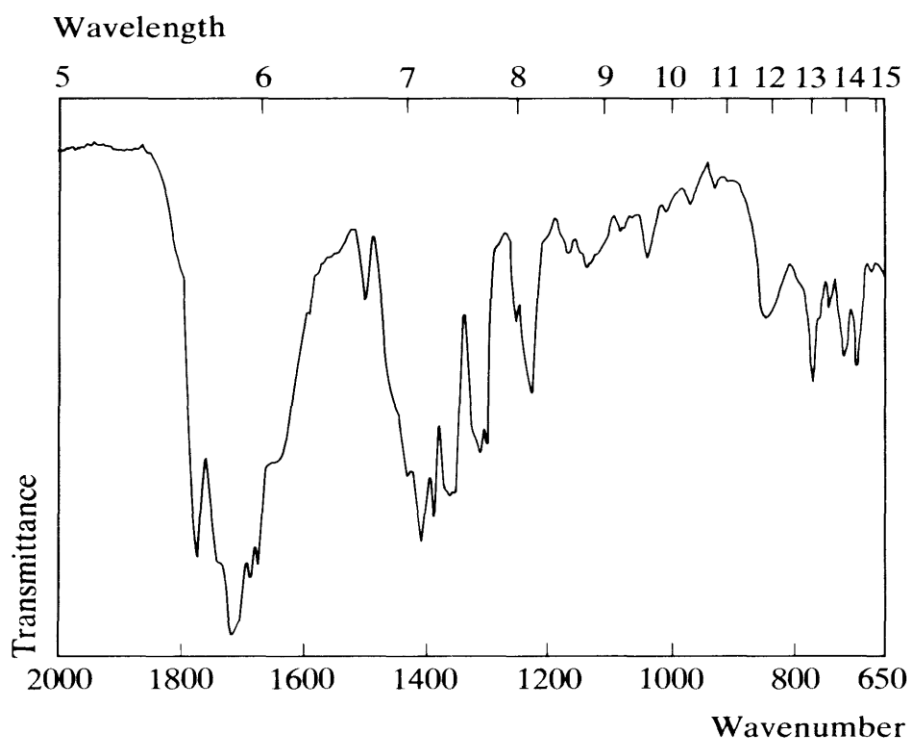


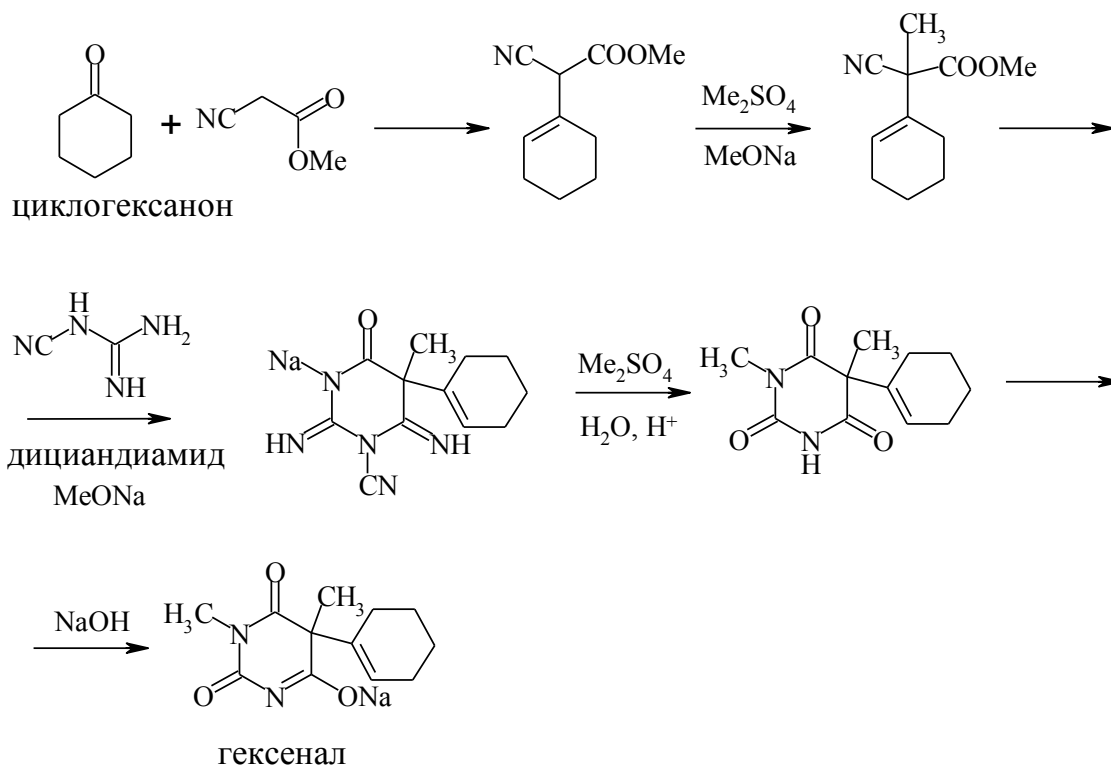
Рис. 74. ИК-спектр фенобарбитала

Характеристические пики в масс-спектре (m/z): 204, 161, 146, 118, 117, 115, 103, 77.

Бензонал - 1-бензоил-5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота. Подобно фенобарбиталу, оказывает противосудорожное действие, но не вызывает выраженной сонливости. Применяют для лечения судорожных форм эпилепсии различного происхождения. Бензонал дает яркий пример глубины зависимости структура-биоактивность. Структура бензонала, казалось бы, очень незначительно отличается от строения своего предшественника - фенобарбитала. Тем не менее простое бензоилирование фенобарбитала по одному атому имидного азота приводит не к незначительному изменению уровня ожидаемой снотворной активности, а к ее полному исчезновению. При этом слабые антиконвульсивные свойства фенобарбитала (его побочное действие) развиваются у бензонала в мощный противосудорожный эффект.

Гексенал - 1,5-диметил-5-(циклогексен-1-ил)-барбитурат натрия. Синтез также отличается от общей схемы. Сначала синтезируют ключевое производное мононитрилмалоната. Для этого конденсируют циклогексанон с

цианацетатом до производного циклогексена, которое затем метилируют диметилсульфатом. Обе однотипные реакции катализируются основаниями. Дизамещенный малонат далее циклизуют с циангуанидином (дициандиамидом). Образовавшееся при этом натриевое производное диазина N-метилируют (замещением натрия), а затем проводят гидролиз. Полученный триоксопиримидин обрабатывают щелочью в метаноле, что приводит к таутомерному иминоляту (гексенал, Na-соль).

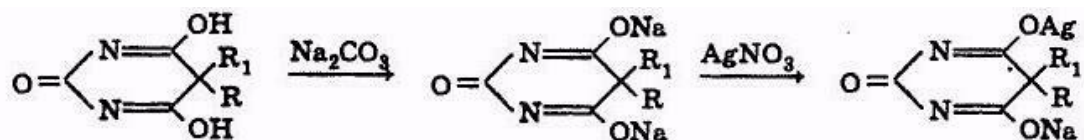


Гексенал оказывает снотворное и наркотическое действие, применяется для внутривенного наркоза. В связи с угнетающим влиянием на дыхательный и сосудодвигательный центры к длительному внутривенному наркозу гексеналом обычно не прибегают, его используют преимущественно для вводного наркоза в сочетании с закисью азота, фторотаном, эфиром или другими наркотическими средствами, применяемыми для основного наркоза.

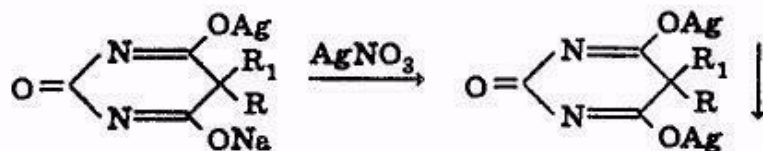
Производные барбитуровой кислоты образуют нерастворимые соли с ионами серебра, ртути (II), меди (II), кобальта (II). Эта реакция происходит только с ионизированной формой препарата, поэтому кислотную форму предварительно необходимо перевести в ионную. Однако при этом нельзя допускать избытка щелочи, так как он при последующем выполнении реакции приведет к образованию гидроксидов металлов. Реакция образования солей с ионами тяжелых металлов используется как для испытания подлинности, так и для количественного определения барбитуратов и их солей. Все барбитураты и их натриевые соли образуют с ионом кобальта комплексные соединения, окрашенные в сине-фиолетовый цвет (в присутствии хлорида кальция). Цветная реакция с раствором сульфата меди (II) позволяет отличать препараты друг от друга:

<i>Препарат</i>	<i>Результат реакции</i>
Барбитал	Синее окрашивание и осадок красно-сиреневого цвета
Фенобарбитал	Осадок бледно-сиреневого цвета, не изменяющийся при стоянии
Бензонал	Серо-голубое окрашивание, переходящее в сиреневое
Барбитал-натрий	Синее окрашивание, затем выпадает осадок красно-сиреневого цвета
Этаминал-натрий	Осадок голубого цвета
Гексенал	Голубое окрашивание, переходящее в ярко-синее, затем выпадает белый осадок
Тиопентал-натрий	Желто-зеленое окрашивание со взвешенным осадком

Для идентификации барбитуратов могут быть использованы реакции образования моно- и дизамещенных комплексов с солями меди (II) в присутствии пиридина. Комплексы имеют лиловую окраску. При взаимодействии с ионами серебра происходит образование однозамещенных (растворимых в воде) и двухзамещенных (нерастворимых в воде) солей серебра. В присутствии карбоната натрия барбитураты образуют вначале натриевую соль, затем однозамещенную серебряную:

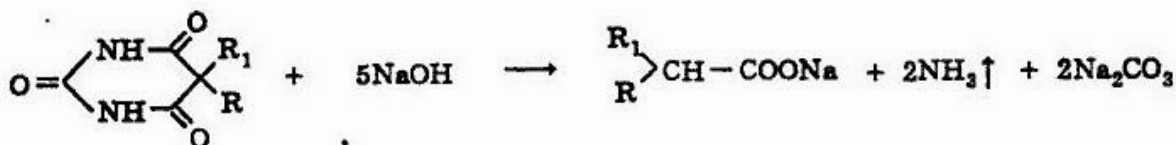


Однозамещенная серебряная соль при добавлении избытка нитрата серебра превращается в нерастворимую двухзамещенную серебряную соль:

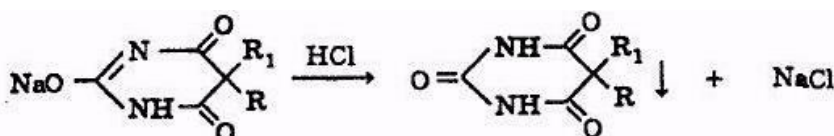


Гексенал и бензонал, содержащие заместители в положении 1, образуют только однозамещенные соли серебра. Барбитураты могут быть обнаружены с помощью общих цветных реакций на производные пиридина. При взаимодействии с концентрированной серной кислотой и 1-2 каплями раствора дихромата калия появляется стойкое зеленое окрашивание. Если вместо ди-

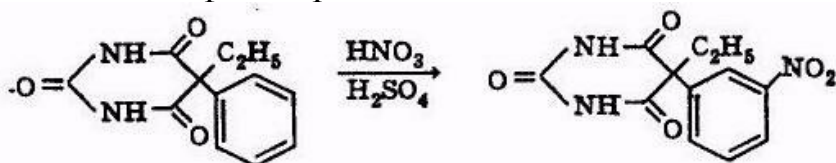
хромата калия взять раствор ванадата аммония, то после нагревания на водяной бане раствор приобретает травянисто-зеленое окрашивание, переходящее в голубое. При сплавлении препарата с резорцином и концентрированной серной кислотой, последующем охлаждении и подщелачивании раствором гидроксида натрия возникает зеленая флуоресценция. Отличающиеся по окраске соединения образуют барбитураты и их натриевые соли с формальдегидом (в присутствии концентрированной серной кислоты); с раствором *n*-диметиламинобензальдегида в концентрированной серной кислоте. Барбитураты и их натриевые соли можно идентифицировать сплавлением с едкими щелочами. Препараты при этом разрушаются с выделением аммиака:



При последующем подкислении выделяется диоксид углерода, и ощущается запах соответствующей жирной кислоты. Соли барбитуратов испытывают на ион натрия. Для натриевых солей барбитуратов ГФ рекомендует выполнять испытание, основанное на нейтрализации препаратов разведенной соляной кислотой:



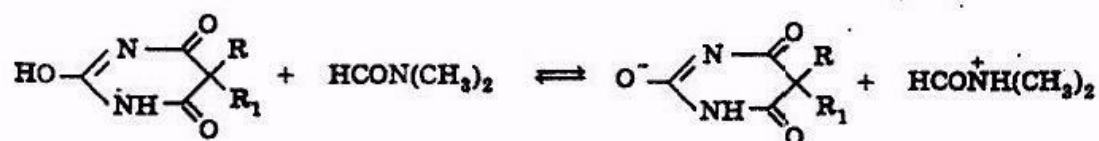
Выпавший осадок барбитурата отфильтровывают, промывают водой, сушат и определяют его температуру плавления. Кроме того, обнаруживают ион натрия (по окраске пламени). Для отличия препаратов друг от друга могут быть использованы реакции на функциональные группы, расположенные в положении 1 и 5. Так, фенильный радикал в фенобарбитале обнаруживают по образованию нитросоединений, окрашенных в желтый цвет. Реакция происходит при действии смесью концентрированных азотной и серной кислот. Появление желтого окрашивания обусловлено образованием *m*-нитропроизводного фенобарбитала:



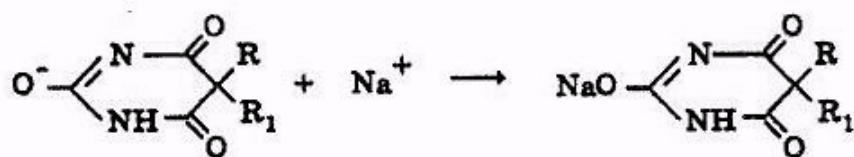
Эту реакцию дает также бензонал. Подлинность фенобарбитала можно установить также по образованию соли с ионом ртути (II) в щелочной среде. Образуется белый осадок, растворимый в избытке раствора аммиака. Фенобарбитал дает цветную реакцию с нитритом натрия в присутствии серной кисло-

ты. При нагревании на водяной бане в течение 10 мин появляется оранжево-желтое с коричневым оттенком окрашивание. Специфичной для бензонала является реакция с хлоридом железа (III). Предварительно препарат взбалтывают в течение 1-2 мин с 0,1 М раствором гидроксида натрия и фильтруют. Образующийся при гидролизе бензонала бензоат-ион переходит в фильтрат. Он образует с ионом железа (III) розовато-желтый осадок.

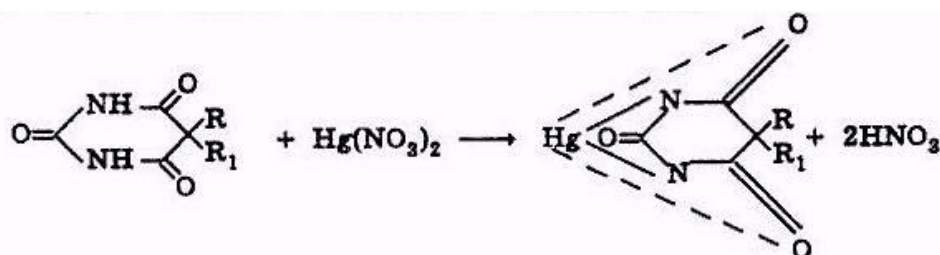
Барбитураты количественно определяют по ГФ методом нейтрализации в среде неводных растворителей. Препараты растворяют в диметилформамиде или смеси диметилформамида и бензола (барбитал) и титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия (в смеси метанола и бензола), используя индикатор тимоловый синий. Диметилформамид, являясь основным растворителем, присоединяет протон, усиливая при этом кислотные свойства барбитуратов:



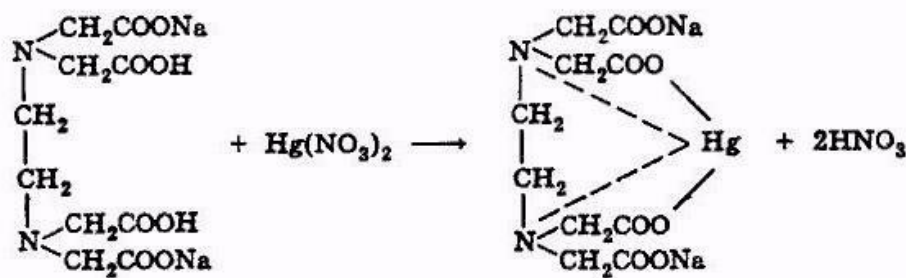
При последующем титровании гидроксидом натрия выделяются диметилформамид, вода и ион натрия. Последний с анионом барбитурата образует натриевую соль:



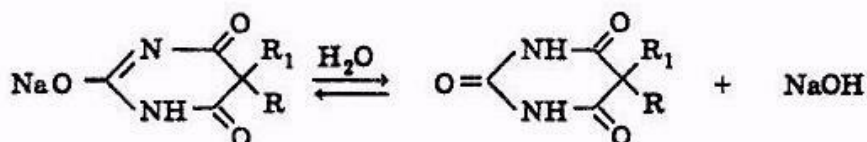
Количественное определение бензонала выполняют в спиртовом растворе, титруя его 0,1 М раствором гидроксида натрия до синего окрашивания (индикатор тимоловый синий). Реакцию взаимодействия производных барбитуровой кислоты с ионом ртути (II), в результате которой образуются нерастворимые в воде соединения, используют для меркуриметрического определения. Кислотные формы барбитуратов растворяют в этаноле, натриевые соли - в воде, добавляют 10% -ный раствор ацетата натрия и избыток 0,1 М раствора нитрата ртути (II). Осадок барбитурата ртути (II) отфильтровывают, а в фильтрате комплексонометрическим методом (титрант 0,05 М раствор трилона Б, индикатор ксиленоловый оранжевый) в присутствии гексаметилентетрамина оттитровывают избыток нитрата ртути (II). В основе меркуриметрического определения лежит реакция между барбитуратом и нитратом ртути (II):



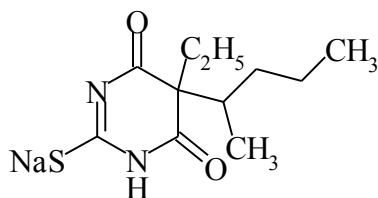
При титровании избытка нитрата ртути (II) раствором трилона Б (ЭДТАNa_2) образуется комплексное соединение ртути:



Точку эквивалентности устанавливают по изменению окраски индикатора. Количественное определение барбитуратов и их натриевых солей можно выполнить и аргентометрическим методом, основанным на образовании одно- и двухзамещенных солей серебра. Препараты натриевых солей барбитуратов по ГФ титруют в водной среде 0,1 М раствором соляной кислоты (индикатор метиловый оранжевый). Процесс основан на гидролизе водных растворов натриевых солей:

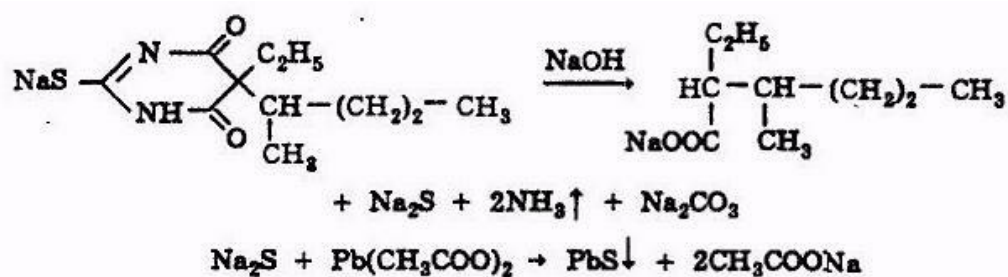


Тиопентал-натрий - смесь 5-этил-5-(2-амил)-2-тиобарбитурата натрия с безводным карбонатом натрия. Тиопентал-натрий оказывает, как и гексенал, снотворное и наркотическое действие. Применяют главным образом для внутривенного наркоза. По фармакологическим свойствам близок к гексеналу, однако действует несколько сильнее. Вызывает более сильное мышечное расслабление, чем гексенал. Применяют препарат как самостоятельное средство для наркоза главным образом при непродолжительных хирургических вмешательствах, а также для вводного и базисного наркоза с последующим использованием других средств для наркоза.

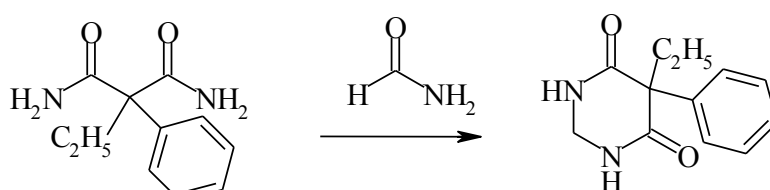


тиопентал-натрий

Тиопентал-натрий, содержащий атом серы в молекуле, при нагревании в присутствии гидроксида натрия и ацетата свинца образует черный осадок сульфида свинца:



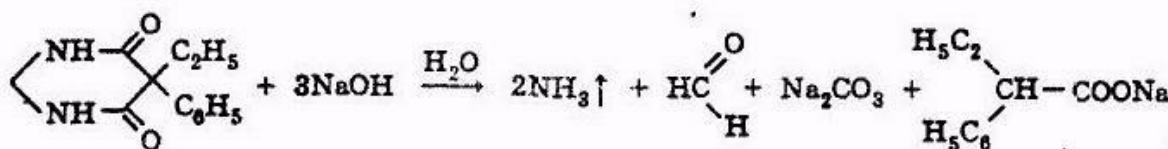
Гексамидин — 5-этил-5-фенилгексагидропиримидиндон-4,6. Получают взаимодействием диамида этилфенилмалоновой кислоты с формамидом. Альтернативными способами являются электролитическое восстановление фенобарбитала или каталитическое восстановление соответствующей 2-тиобарбитуровой кислоты.



гексамидин

Гексамидин по химическому строению близок к фенобарбиталу с тем отличием, что карбонильная группа в положении С2 заменена на метиленовую. Эта модификация привела к получению препарата с сильным противосудорожным действием без выраженного снотворного эффекта. Применяют главным образом при больших судорожных припадках.

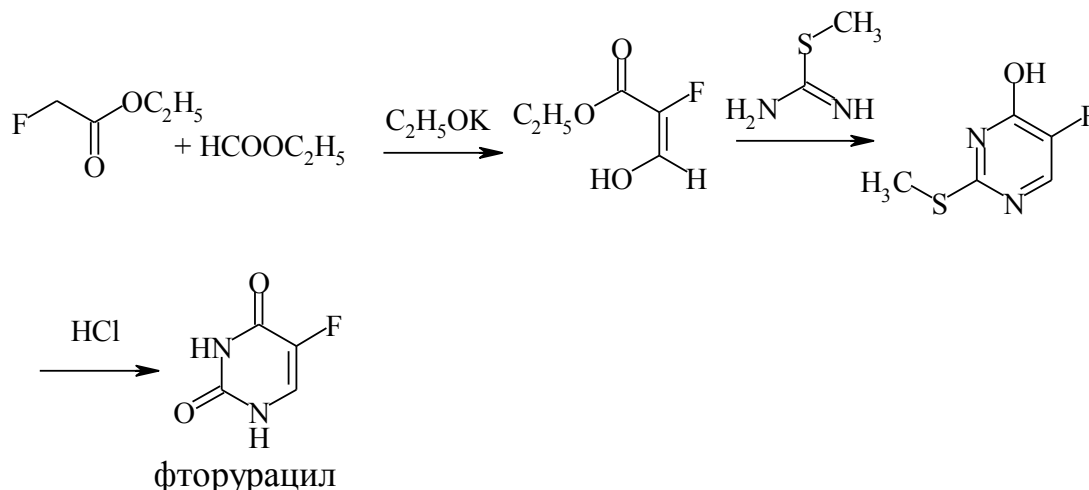
Подлинность гексамидина устанавливают по УФ-спектру раствора в этаноле (растворяют при нагревании). Он имеет три максимума поглощения — при 252, 258 и 264 нм. При нагревании гексамидина в пробирке с кристаллическим гидроксидом натрия образуется аммиак, карбонат натрия, натриевая соль фенилэтилуксусной кислоты и в отличие от барбитуратов — формальдегид:



Аммиак обнаруживают по посинению красной лакмусовой бумаги. При кипячении смеси растворов препарата, хлорамина Б и сульфата меди появляется ароматный запах, выпадает синий осадок, а раствор окрашивается в красно-фиолетовый цвет. С хромотроповой кислотой гексамидин при нагревании на сетке в течение 3 мин в присутствии концентрированной серной кислоты приобретает сиреневое окрашивание. Окраска обусловлена взаимодействием с хромотроповой кислотой формальдегида, выделяющегося при гидролизе

гексамидина. Количественно гексамидин определяют методом Кьельдаля, устанавливая содержание препарата по азоту.

Фторурацил — 5-фторурацил получают конденсацией этилового эфира фторуксусной кислоты с этилформиатом в присутствии этилата калия с получением гидроксиметиленфторуксусного эфира и дальнейшей его циклизацией взаимодействием с S-метил-изотиомочевиной в 2-метилтио-4-гидрокси-5-фторпиримидин и последующим гидролизом соляной кислотой во фторурацил



Действие фторурацила основано на принципе антиметаболитов. Согласно этому принципу, создается синтетическое лекарственное вещество, структурно близкое к какому-то естественному (эндогенному) метаболиту организма человека. Задача такого синтетического вещества, называемого *антиметаболитом*, состоит в подмене метаболита в естественных биореакциях. Являясь химическими имитаторами метаболитов, лекарственные вещества такого рода «обманывают» контролирующие ферментные системы, встраиваются в метаболическую схему и заменяют собой настоящий метаболит, например, в растущей цепочке ДНК или РНК. Фторурацил является антагонистом метаболитов нуклеинового обмена, он действует путем ингибирования синтеза пиримидинов и, соответственно, образования ДНК. Применение фторурацила показано при лечении карциномы головы и шеи, ободочной и прямой кишок, груди, желудка, мочевого пузыря, поджелудочной железы, при актиничных и солнечных кератитах.

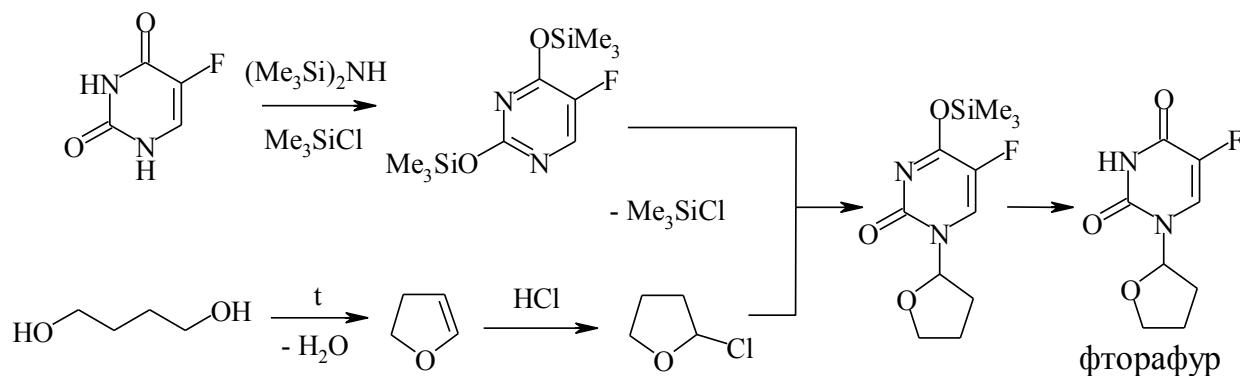
Фторурацил обладает высокой токсичностью. При его применении могут возникнуть угнетение кроветворения, диарея, язвенный стоматит, уменьшение аппетита, рвота, реже — дерматиты, алопеция. Модификацией структуры фторурацила в середине 1970-х годов был создан широко используемый сейчас другой антиметаболический противоопухолевый агент фторафур.

Характеристические полосы в УФ-спектре: водная кислота — 266 нм.

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1718, 1653, 1495, 1242, 1220, 816 см^{-1} .

Фторафур (тегафур) — N²-(2-фуранидил-5-фторурацил). Его синтез начинается с O-силилирования фторурацила гексаметилдисилазаном. Получен-

ный пиримидин региоселективно алкилируют 2-хлортетрагидрофураном. Затем снимают силильную защиту кристаллизацией эфира из пропанола.



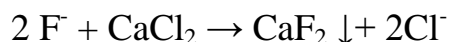
Фторафур является пролекарством, т.к. в организме превращается во фторурацил. Попадая в раковые клетки, эти соединения превращаются в 5-фтордезоксимуридинмонофосфаты и в качестве таковых ингибируют тимидилатсинтетазу. При этом тормозится биосинтез одного из оснований ДНК - тимидина - и тем самым подавляется синтез ДНК раковой клетки. Вследствие высокой токсичности фторурацила и фторафура и для здоровых клеток, остается необходимость создания новых лекарственных веществ на основе плодотворной идеи антиметаболитов.

В химическом отношении фторурацил и фторафур характеризуются свойствами слабых кислот, способностью к лактам-лактимной таутомерии, окислению, гидролизу, реакциям электрофильного замещения, поглощению электромагнитного излучения. Ряд указанных свойств присущ и другим производным урацила (калия оротат, метилурацил). Они лежат в основе их испытаний на подлинность и количественного определения. Объективными константами, подтверждающими подлинность препаратов, являются максимумы светопоглощения и значения удельных показателей поглощения в растворах кислот и щелочей при длине волны 266 нм (фторурацил), 270 нм (фторафур), 275 нм (метилурацил).

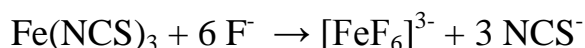
Препараты, производные урацила, в тех же условиях, что и барбитураты, образуют окрашенные в фиолетовый цвет соединения с солями кобальта, а также белые осадки с растворами нитрата серебра и дихлорида ртути.

Для испытания подлинности фторафура применяют реакцию щелочного гидролиза. При нагревании препарата в 30%-ном растворе гидроксида натрия в присутствии цинковой пыли выделяется аммиак. Если затем внести в реакционную смесь фенол и гипохлорит натрия, то выделившийся аммиак, взаимодействуя с ними, образует индофенол (при pH 11), имеющий характерную окраску. Фторурацил и фторафур взаимодействуют также с гидроксиламином при pH 8. Происходит образование мочевины и изоксазолона-5, который, являясь лактоном, образует с гидроксиламином окрашенные продукты. Некоторые из приведенных цветных реакций используют для фотоколориметрического анализа.

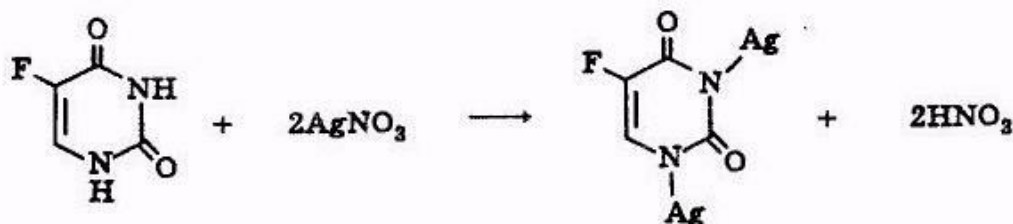
Фторид-ионы в фторурациле и фторафуре обнаруживают после предварительной минерализации со смесью для спекания. Затем остаток растворяют и при pH 4,0-5,0 действуют раствором хлорида кальция (появляется белая опалесценция):



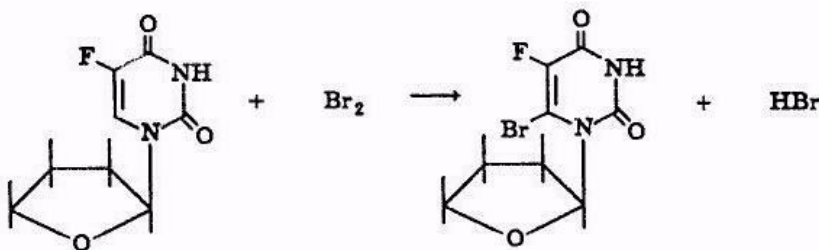
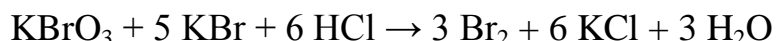
Фторид-ионы могут быть также обнаружены после сжигания препарата в колбе с кислородом в присутствии пероксида водорода. Образовавшиеся фторид-ионы обесцвечивают кровавокрасное окрашивание прибавляемого раствора тиоцианата железа, связывая его в прочный комплексный ион:



Содержание фторурацила можно косвенно установить титриметрическим методом, действуя на растворенную в свежeproкипяченной и охлажденной воде навеску препарата 20 мл 0,1 М раствора нитрата серебра. Затем титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия (индикатор феноловый красный) выделившееся эквивалентное количество азотной кислоты:



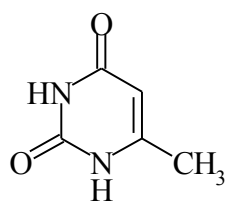
Количественное определение фторафура выполняют бромид-броматометрическим методом, основанным на способности производных урацила вступать в реакции галогенирования:



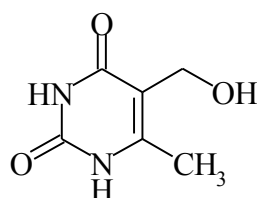
Избыток титранта определяют иодометрически.

Метилурацил - 2,4-диоксо-6-метил-1,2,3,4 –тетрагидропиримидин.

Пентоксил – 4-метил-5-оксиметилурацил.



метилурацил



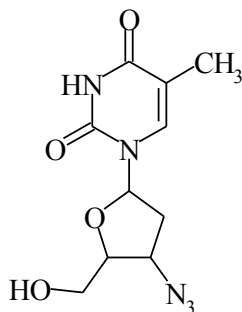
пентоксил

Соединения этого ряда обладают анаболической и антикатаболической активностью. Ускоряют процессы клеточной регенерации; ускоряют заживление ран; стимулируют клеточные и гуморальные факторы защиты. Оказывают также противовоспалительное действие. Характерной особенностью этих соединений является стимуляция эритро- и особенно лейкопоэза, в связи с чем их обычно относят к группе стимуляторов лейкопоэза. Как стимулятор лейкопоэза метилурацил назначают при агранулоцитарной ангине, алиментарно-токсической алейкии, хроническом бензольном отравлении, при лейкопении, в результате химиотерапии злокачественных новообразований, при рентгено- и радиотерапии и при других состояниях, сопровождающихся лейкопенией. Применяют также метилурацил при вяло заживающих ранах, ожогах, переломах костей.

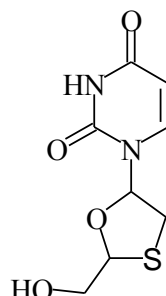
На основе производных урацила создан ряд антивирусных препаратов, в т.ч. против вируса СПИДа (ВИЧ), например, зидовудин, ламивудин.

Зидовудин (азидотимидин, AZT) - 1-(3'-азидо-2'-дезоксирибозил)тимидин.

Ламивудин — [1-(2-гидроксиметил)-1,3-оксатиолан-5-ил]цитозин. Эти лекарственные вещества имеют нуклеозидную природу и считаются антиметаболитами, могущими "спутать карты" вирусной НК. Установлено, что эти препараты в организме фосфорилируются клеточными ферментами до 5'-трифосфатов и в этой форме являются конкурентными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ, которая катализирует транскрипцию одноцепочечной вирусной РНК в двухцепочечную ДНК.



зидовудин

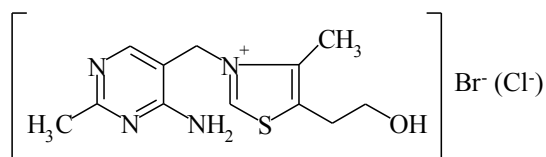


ламивудин

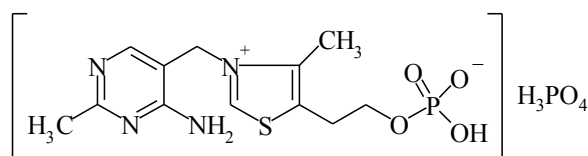
Являясь пролекарствами, нуклеозидные антиСПИДные препараты воздействуют на ферментную биомишень и оказываются терминаторами роста цепи вирусной ДНК, что приводит, таким образом, к остановке размножения ВИЧ. Замечено также, что указанные 5'-трифосфаты могут ингибировать ДНК-полимеразы клетки-хозяина и давать значительные токсические эффекты.

Зидовудин является сложным объектом фармацевтического анализа, т.к. при его синтезе и в результате разложения при хранении образуются примеси, сходные по химической структуре с основным веществом. Поэтому для испытаний зидовудина рекомендован комплекс методов, включающих ИК- и УФ-спектрометрию, ТСХ, ГЖХ, ВЭЖХ, ЯМР-спектроскопию, дериватографию, рентгеновскую дифрактографию.

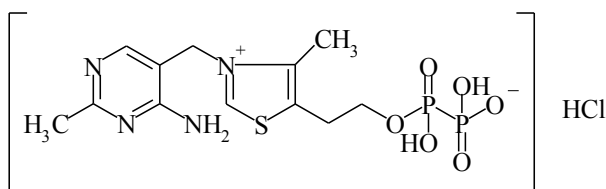
Витамины группы В₁



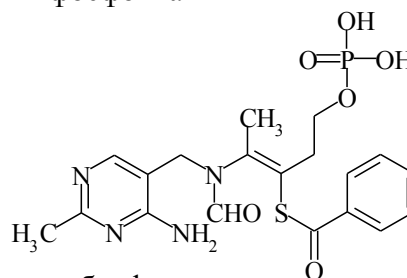
тиамина бромид (хлорид)



фосфотиамин



кокарбоксилаза



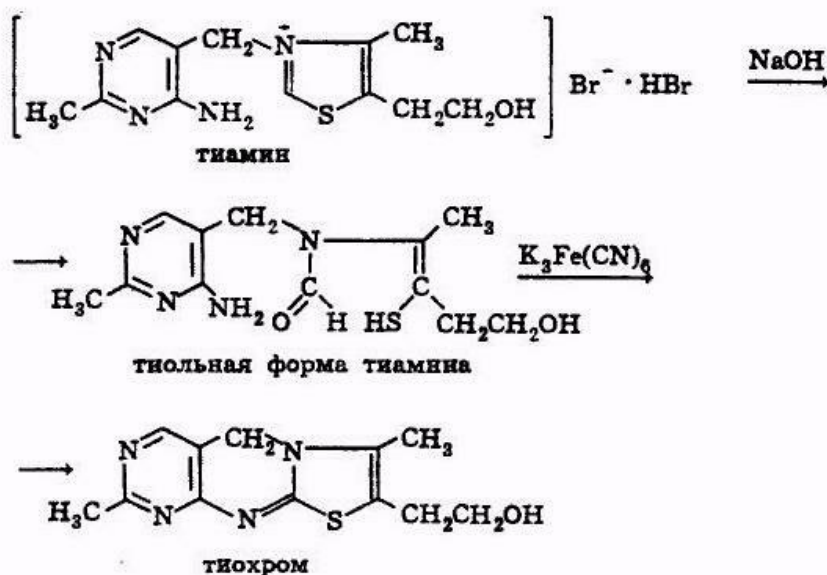
бенфотиамин

В природе витамин В₁ содержится в дрожжах, зародышах и оболочках пшеницы, овса, гречихи, а также в хлебе, изготовленном из муки простого помола. При тонком помоле наиболее богатые витамином В₁ части зерна удаляют с отрубями, поэтому в высших сортах муки и хлеба содержание витамина В₁ резко снижено.

Тиамин (аневрин, витамин В₁). Применяется при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, при атонии кишечника, а также при заболеваниях печени. Имеются данные о положительном влиянии витамина В₁ при дистрофии миокарда, при спазмах периферических сосудов (эндартериит и др.). В дерматологической практике витамин В₁ применяют при дерматозах неврогенного происхождения, зуде различной этиологии, пиодермии, экземе, псориазе.

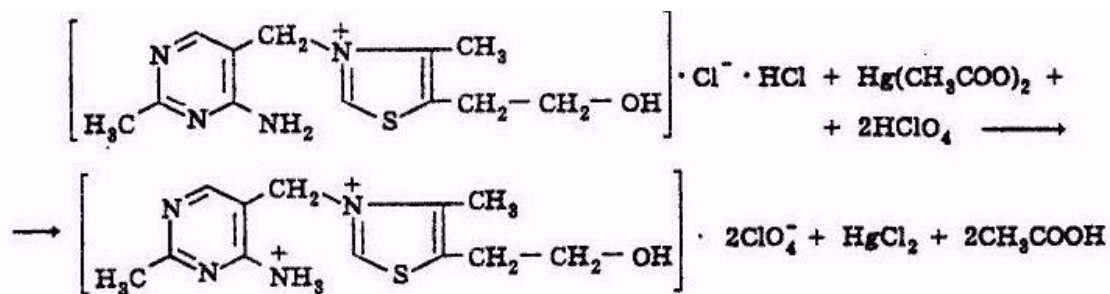
При анализе механизма действия витамина В₁ следует учитывать, что этот и другие витамины являются не только специфическими «антиавитаминозными» средствами. Активно влияя на различные функции организма, вмешиваясь в обмен веществ и в нервнорефлекторную регуляцию, они могут оказывать положительный эффект при разных патологических процессах и должны рассматриваться поэтому как фармакотерапевтические вещества в широком смысле. Помимо профилактического и лечебного действия при соответствующем гипо- и авитаминозе, показаниями к применению витамина В₁ являются невриты, радикулит, невралгии, периферические параличи.

Подлинность препаратов можно подтвердить по УФ-спектрам. Так, 0,0015%-ный раствор тиамин бромид в 0,1 М растворе соляной кислоты максимум поглощения имеет в области 246 им. Идентифицируют препараты с помощью реакции, основанной на окислении тиамин в щелочной среде. Эта реакция известна под названием *тиохромной пробы*. Общая ее схема:

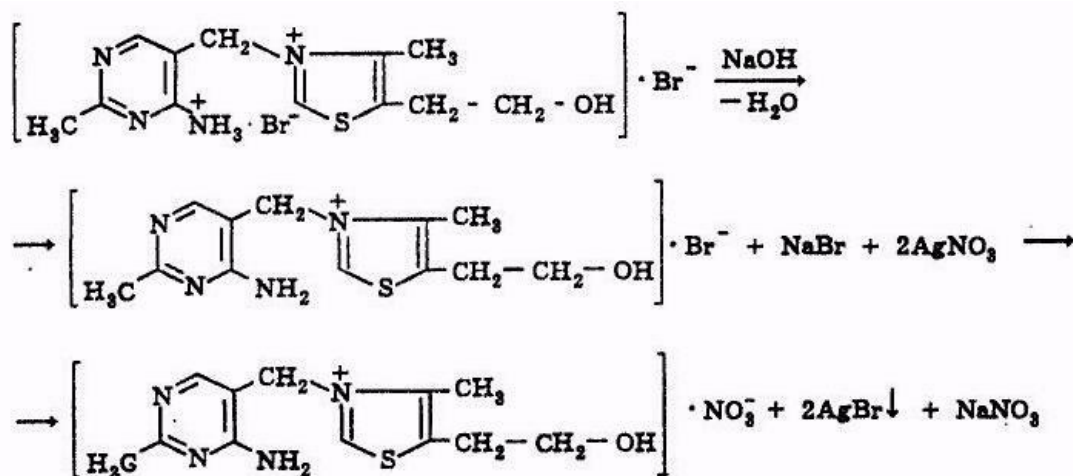


Тиохром из водных растворов извлекают бутиловым или изоамиловым спиртом. Полученные спиртовые растворы при ультрафиолетовом облучении имеют характерную синюю флуоресценцию, исчезающую при подкислении и вновь возникающую при подщелачивании. Реакцию образования тиохрома используют для количественного флуориметрического определения тиамин. Тиамин бромид дает характерные реакции на бромиды, а тиамин хлорид — на хлориды. При действии на препараты тиамин реактивом Несслера появляется желтое окрашивание, которое вследствие восстановления металлической ртути переходит в черное. Тиамин можно также обнаружить по образованию белого осадка с насыщенным раствором хлорида ртути (II), красно-коричневого осадка с 0,02 М раствором иода, желтого осадка пикрата (температура плавления 206—208°C) с насыщенным раствором пикриновой кислоты. При добавлении двух капель 15%-ного раствора гидроксида натрия к 0,1%-ному раствору препарата появляется желтое окрашивание. При сплавлении с кристаллическими едкими щелочами тиамин разрушается с образованием сульфидов, которые легко обнаружить с помощью раствора нитропруссид натрия (красно-фиолетовое окрашивание). Препараты тиамин из растворов количественно осаждаются некоторыми *осадительными* (общекаллоидными) реактивами (кремневольфрамовой, фосфорно-вольфрамовой, пикролоновой кислотами и др.). Реакция осаждения кремневольфрамовой кислотой рекомендуется для гравиметрического и фотонейфелометрического определения препаратов тиамин. Сущность количественного гравиметрического определения тиамин бромид, рекомендованного ФС, состоит в нагревании смеси водного раствора навески препарата, концентрированной соляной кислоты и 10%-ного раствора кремневольфрамовой кислоты. Образо-

вавшийся осадок отделяют, промывают на фильтре горячей разбавленной соляной кислотой, затем водой и ацетоном. Все операции выполняют на предварительно высушенной до постоянной массы воронке, которую вместе с осадком сушат, охлаждают в эксикаторе и взвешивают. Масса осадка, умноженная на коэффициент 0,25, соответствует количеству тиамин бромид. Тиамин хлорид количественно определяют методом неводного титрования. В качестве растворителя используют безводную уксусную кислоту, титрантом служит 0,1 М раствор хлорной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый):



Тиамин бромид количественно определяют способом, основанным на нейтрализации гидробромида и последующем аргентометрическом титровании суммы бромид-ионов:



Наиболее широко применяют алкаиметрический метод определения тиамин хлорида и тиамин бромид с использованием индикаторов бромтимолового синего или фенолфталеина (титрант 0,1 М раствор гидроксида натрия). Препараты тиамин можно также определить по хлорид- и бромид-иону аргентометрически методом Фаянса с использованием в качестве индикатора бромфенолового синего в присутствии разведенной уксусной кислоты (для создания необходимого рН среды).

Характеристические полосы в УФ-спектре: водная кислота – 246 нм, водная щелочь – 232, 336 нм.

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1660, 1618, 1595, 1237, 1228, 1048 см^{-1} (рис. 75).

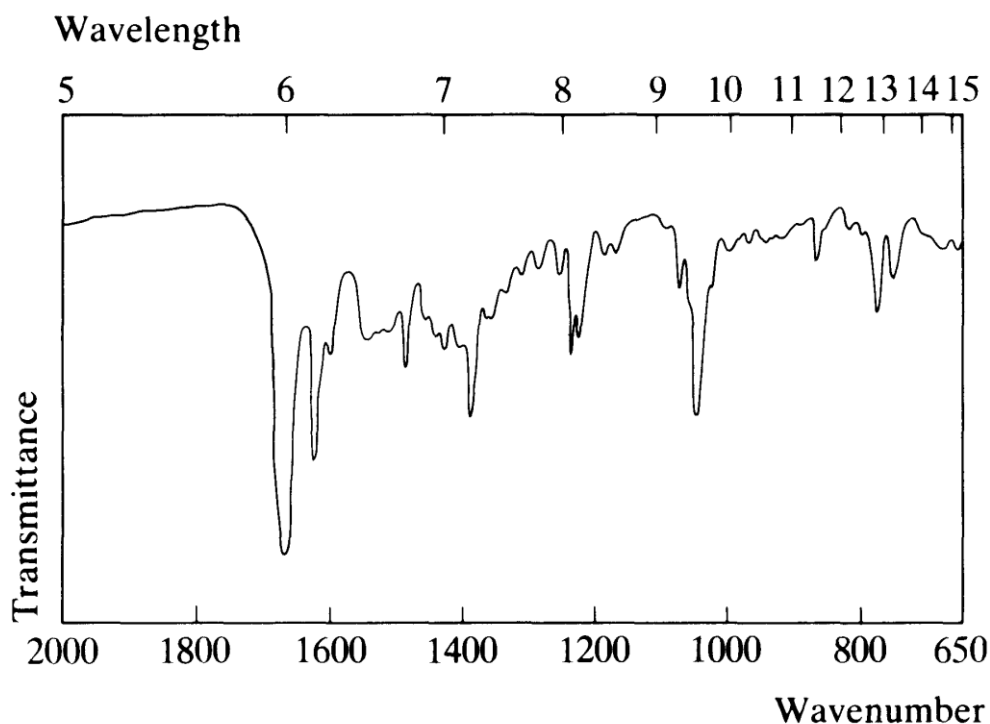


Рис. 75. ИК-спектр тиамин бромид

Фосфотиамин - является фосфорным эфиром тиамин и по основным свойствам не отличается от других синтетических препаратов витамина В₁. По сравнению с тиамин хлоридом и бромидом больше депонируется в тканях организма, в меньшей степени разрушается ферментом тиаминазой, легче переходит в активную форму — кокарбоксилазу, несколько менее токсичен. Применяют фосфотиамин в качестве лечебного средства при невритах, полиневритах, астенических состояниях, в качестве дополнительного средства при хронической недостаточности кровообращения, при хронических гастритах, сопровождающихся двигательными и секреторными нарушениями желудка, и при других заболеваниях, при которых показано применение тиамин.

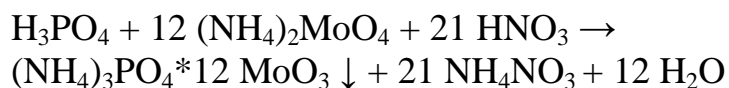
Кокарбоксилаза - дифосфорный эфир тиамин. Биологические свойства кокарбоксилазы не совпадают полностью со свойствами тиамин, и для лечения авитаминоза и гиповитаминоза В₁ кокарбоксилазу не применяют. Показаниями к ее назначению служат: ацидоз диабетического происхождения, печеночная и почечная недостаточность, дыхательный ацидоз при хроническом легочно-сердечном синдроме, диабетическая и печеночная кома, недостаточность коронарного кровообращения, периферические невриты, различные патологические процессы, требующие улучшения углеводного обмена.

Кокарбоксилаза приближается по биологическому действию к витаминам и ферментам. Является простетической группой (коферментом) ферментов, участвующих в процессах углеводного обмена. В соединении с белком и ионами магния входит в состав фермента карбоксилазы, катализирующего карбоксилирование и декарбоксилирование α -кетокислот. Тиамин (витамин

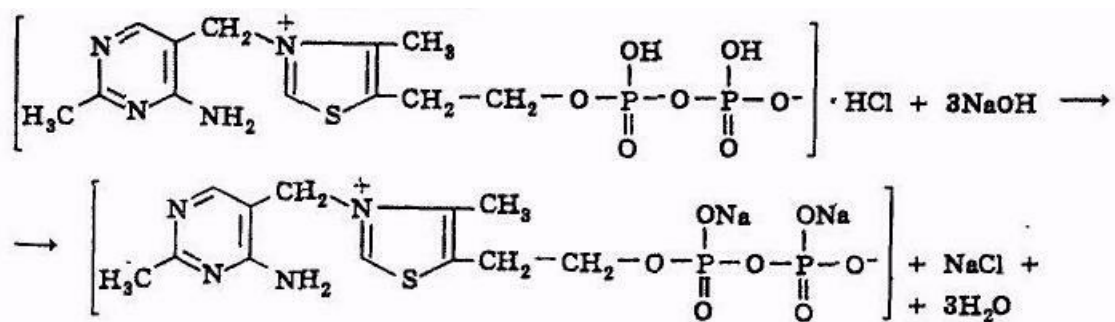
В₁), введенный в организм для участия в указанных выше биохимических процессах, предварительно должен фосфорилироваться и превратиться в кокарбоксилазу. Последняя, таким образом, является готовой формой кофермента, образующегося из тиамин в процессе его превращения в организме.

Бенфотиамин является синтетическим соединением, близким по строению и действию к тиамину и кокарбоксилазе. Препарат обладает В₁-витаминной активностью, хорошо всасывается при приеме внутрь. Применяют при гиповитаминозе и авитаминозе В₁ и при других показаниях к применению витамина В₁, а также кокарбоксилазы (дерматозы, хронический гепатит, функциональные расстройства нервной системы и др.).

Наиболее объективная идентификация, позволяющая не только давать групповую оценку, но и отличить друг от друга тиамин, кокарбоксилазу, фосфотиамин и бенфотиамин, может быть достигнута с помощью ИК-спектроскопии. ИК-спектры этих препаратов характеризуются наличием семи основных полос в области 3500—2500 см⁻¹, причем у тиамин хлорида и тиамин бромид они существенно различаются по интенсивности, а фосфорные эфиры имеют свои четкие характерные полосы. Общее испытание подлинности препаратов основано на обнаружении фосфора, содержащегося в их молекулах. Фосфотиамин дает положительную реакцию на фосфат-ионы после растворения препарата в разведенной азотной кислоте. Бенфотиамин и кокарбоксилазы гидрохлорид предварительно разрушают кипячением в течение 5 мин в концентрированной азотной кислоте до образования фосфат-ионов. В качестве реактива на фосфат-ионы используют раствор молибдата аммония, с которым образуется желтый кристаллический осадок:

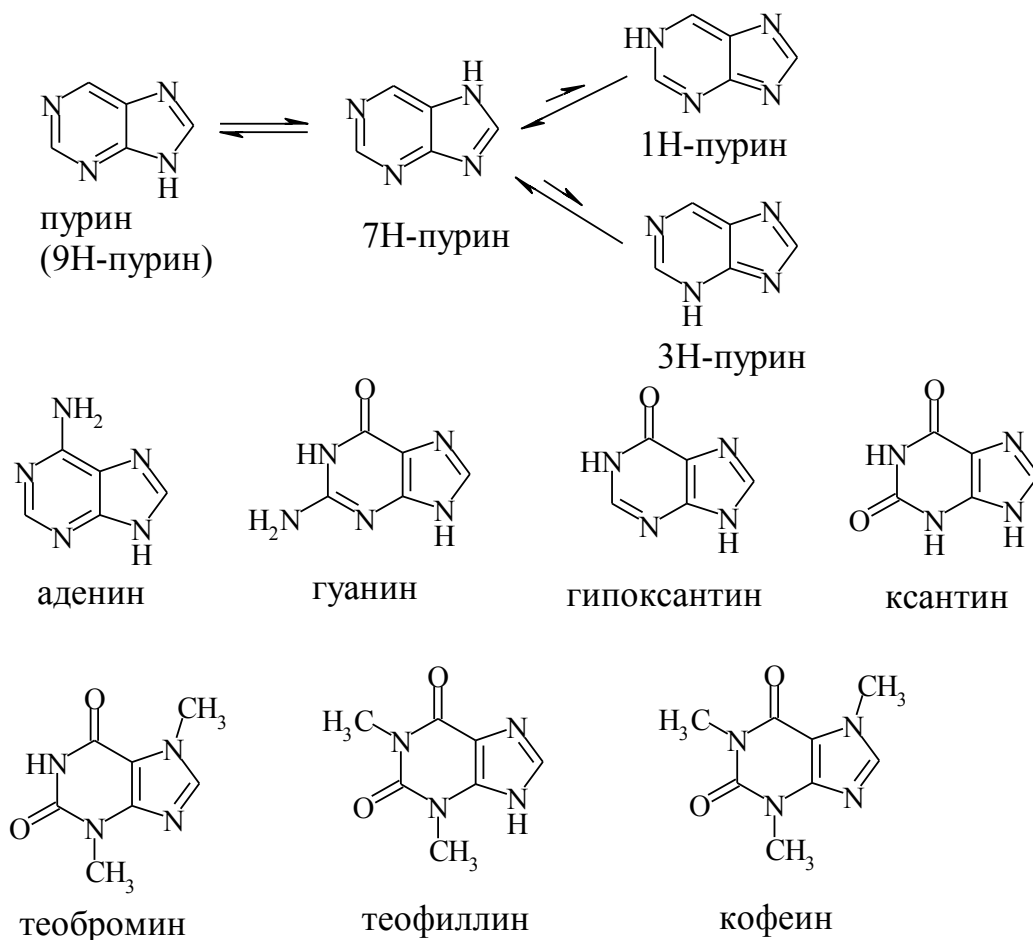


Подлинность кокарбоксилазы гидрохлорида и фосфотиамин подтверждают также, обнаруживая тиамин по реакции образования тиохрома. Эта же химическая реакция лежит в основе установления подлинности бенфотиамин, однако ее выполняют после предварительного нагревания препарата в течение 20 мин на кипящей водяной бане. Кокарбоксилазы гидрохлорид дает положительную реакцию на хлориды. Количественное определение бенфотиамин и фосфотиамин выполняют спектрофотометрическим методом. В качестве растворителя используют фосфатный буферный раствор с рН раствора 4,95-5,05 для определения бенфотиамин (при 244 нм) и тот же буферный раствор с рН 6,95-7,05 для определения фосфотиамин (при 268 нм). Содержание кокарбоксилазы гидрохлорида устанавливают путем нейтрализации навески препарата 0,1 М раствором гидроксида натрия (индикатор тимолфталейн). Процесс титрования основан на химической реакции:



2.13 Производные пурина

Пурины представляют очень важный класс соединений, прежде всего потому, что совместно с пиримидиновыми основаниями входят в состав ДНК и РНК и имеют фундаментальное значение в процессах жизнедеятельности. Нумерация пуринового ядра отличается от принятой нумерации конденсированных бициклов и построена так, как будто пурин - производное пиримидина. В принципе для пурина возможны четыре таутомерные формы, отличающиеся друг от друга положением атома водорода, связанного с одним из четырех кольцевых атомов азота.



Как показали спектральные исследования пурина, в растворе 7Н- и 9Н-таутомеры находятся примерно в равном соотношении, в кристаллическом

состоянии пурина существует в виде 7Н-таутомера. 1Н- и 3Н-таутомеры не обнаружены. В состав нуклеотидов входят аденин и гуанин. Алкалоиды теofilлин, теобромин и кофеин являются метилированными производными ксантина.

Кофеин - 1,3,7-триметилксантин. Алкалоид, содержащийся в листьях чая (около 2%), семенах кофе (1-2%), орехах кола. Получается также синтетическим путем. Кофеин является психостимулирующим средством, оказывающим стимулирующее влияние на функции головного мозга и активирующий психическую и физическую деятельность организма. Из группы метилксантинов наиболее сильным возбуждающим влиянием на центральную нервную систему обладает кофеин. Меньшее действие оказывает теofilлин, еще меньшее - теобромин; теofilлин сильнее стимулирует сердечную деятельность и диурез, меньше действует теобромин, затем кофеин. В связи с этими различиями в силе действия кофеин используется преимущественно как стимулятор центральной нервной системы, а теofilлин и теобромин — в качестве сердечно-сосудистых средств.

Физиологические особенности действия кофеина на центральную нервную систему были изучены И. П. Павловым и его сотрудниками, показавшими, что кофеин усиливает и регулирует процессы возбуждения в коре головного мозга; в соответствующих дозах он усиливает, положительные условные рефлексы и повышает двигательную активность. Стимулирующее действие приводит к повышению умственной и физической работоспособности, уменьшению усталости и сонливости. Кофеин ослабляет действие снотворных и наркотических средств, повышает рефлекторную возбудимость спинного мозга, возбуждает дыхательный и сосудодвигательный центры. Сердечная деятельность под влиянием кофеина усиливается, сокращения миокарда становятся более интенсивными, сердечные сокращения учащаются. При коллаптоидных и шоковых состояниях артериальное давление под влиянием кофеина повышается, при нормальном артериальном давлении существенных изменений не наблюдается, так как одновременно с возбуждением сосудодвигательного центра и сердца под влиянием кофеина расширяются кровеносные сосуды скелетных мышц и других областей тела (сосуды головного мозга, сердца, почек), однако сосуды органов брюшной полости (кроме почек) суживаются. Кофеин понижает агрегацию тромбоцитов. Под влиянием кофеина происходит стимуляция секреторной деятельности желудка.

По современным данным, в механизме действия кофеина существенную роль играет его угнетающее влияние на фермент фосфодиэстеразу, что ведет к внутриклеточному накоплению циклического аденозинмонофосфата. Циклический АМФ рассматривается как медиаторное вещество (вторичный медиатор), при помощи которого осуществляются физиологические эффекты различных биогенных лекарственных веществ. Под влиянием циклического АМФ усиливаются процессы гликогенолиза, стимулируются метаболические процессы в разных органах и тканях, в том числе в мышечной ткани и в центральной нервной системе. Возможно также, что в нейрохимическом механизме стимулирующего действия кофеина определенную роль играет его

способность конкурентно связываться с рецепторами мозга, эндогенным лигандом для которых является аденозин. Структурное сходство молекулы кофеина и аденозина способствует этому. Поскольку аденозин рассматривается как фактор, уменьшающий процессы возбуждения в мозге, замещение его кофеином приводит к стимулирующему эффекту.

Применяют кофеин (и кофеин-бензоат натрия) при инфекционных и других заболеваниях, сопровождающихся угнетением функций центральной нервной системы и сердечно-сосудистой системы, при отравлениях наркотиками и другими ядами, угнетающими центральную нервную систему, при спазмах сосудов головного мозга (при мигрени и др.). Для повышения психической и физической работоспособности, для устранения сонливости. Применяют также кофеин при энурезе у детей.

Характеристические полосы в УФ-спектре: водная кислота – 273 нм, щелочной сдвиг отсутствует (рис. 76).

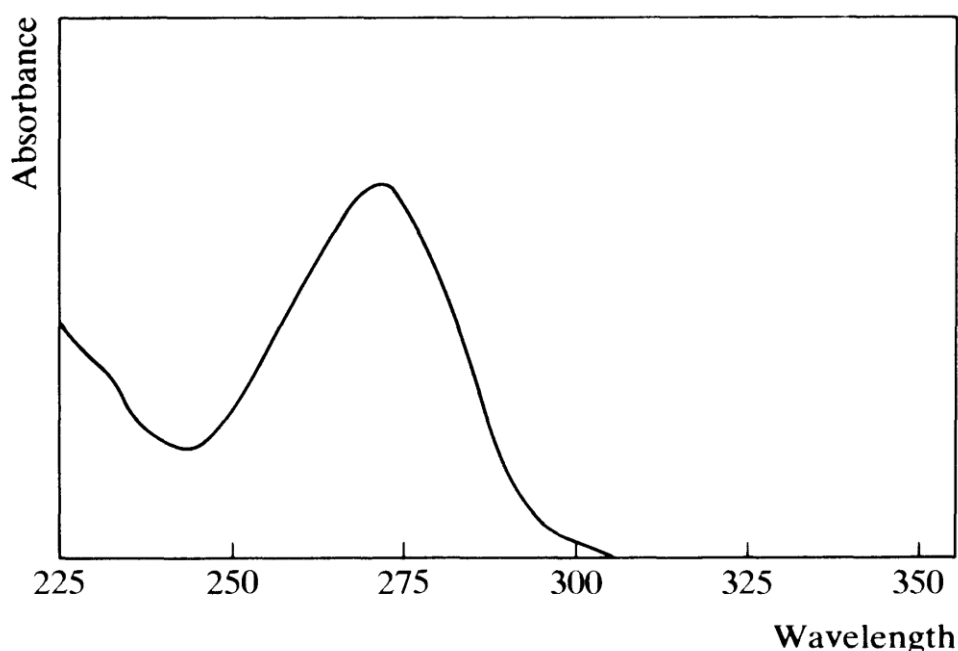


Рис. 76. УФ-спектр кофеина

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1698, 1658, 1548, 1242, 760, 747 см^{-1} (рис. 77).

Характеристические пики в масс-спектре (m/z): 195, 194, 110, 109, 82, 67, 55.

Теобромин - 3,7-диметилксантин. Алкалоид, добываемый из шелухи семян какао. Получают также синтетическим путем. По химическому строению и фармакологическим свойствам близок к другим алкалоидам пуринового ряда. Оказывает стимулирующее влияние на сердечную деятельность, несколько расширяет венечные сосуды сердца и мускулатуру бронхов, усиливает мочеотделение. Диуретический эффект связан преимущественно с уменьшением канальцевой реабсорбции воды, ионов натрия и хлора. Сравнительно с кофеином теобромин вызывает слабое возбуждение центральной нервной системы.

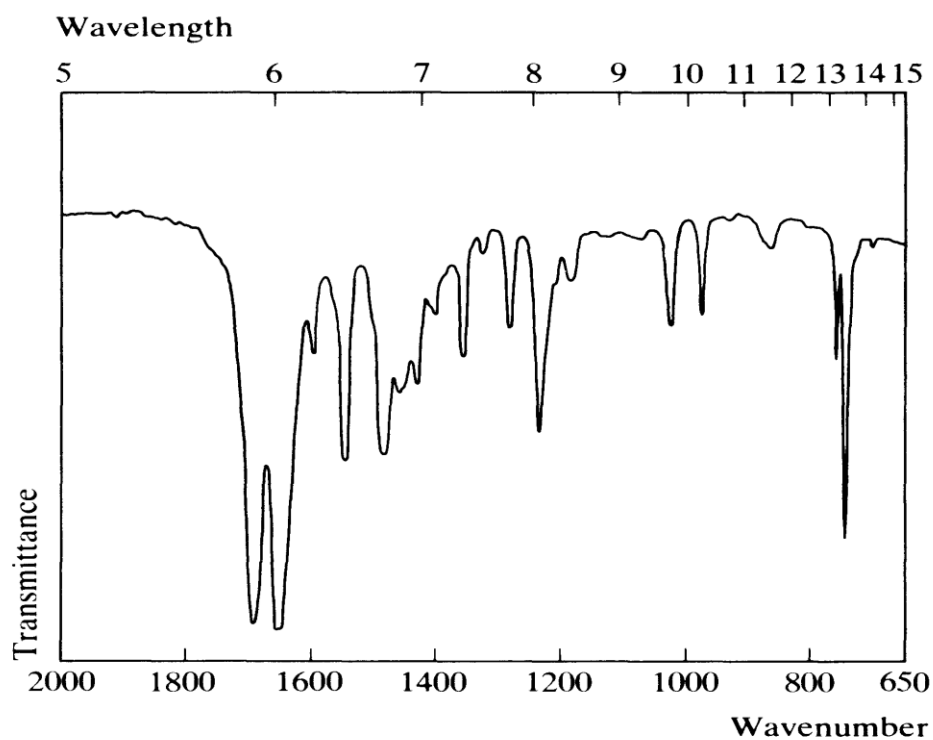


Рис. 77. ИК-спектр кофеина

Применяют главным образом при спазмах сосудов мозга, иногда при отеках сердечной и почечной этиологии.

Характеристические полосы в УФ-спектре: водная кислота – 272 нм, водная щелочь – 274 нм (рис. 78).

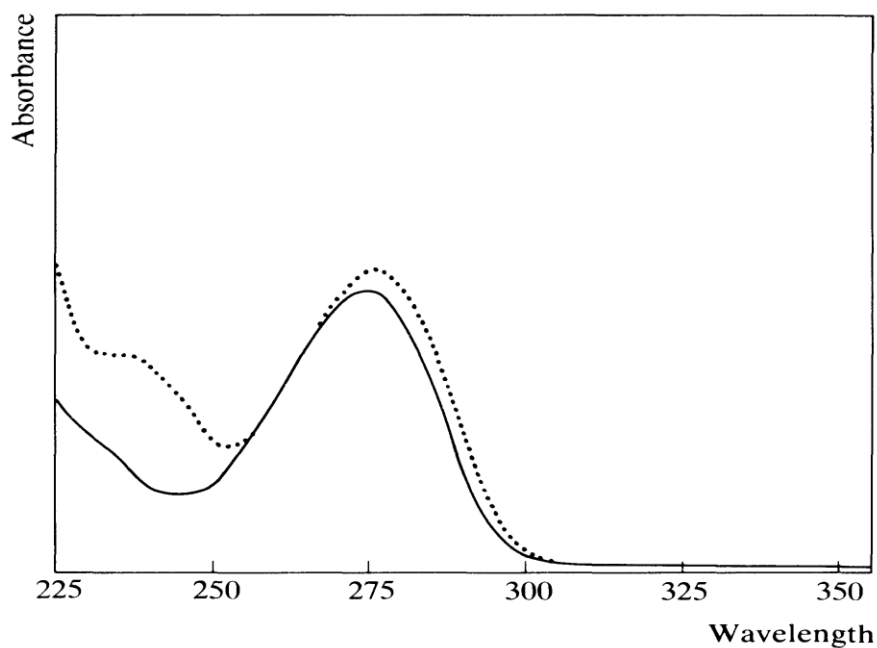


Рис. 78. УФ-спектр теобромина

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1690, 1665, 1595, 1550, 1221, 680 см⁻¹ (рис. 79).

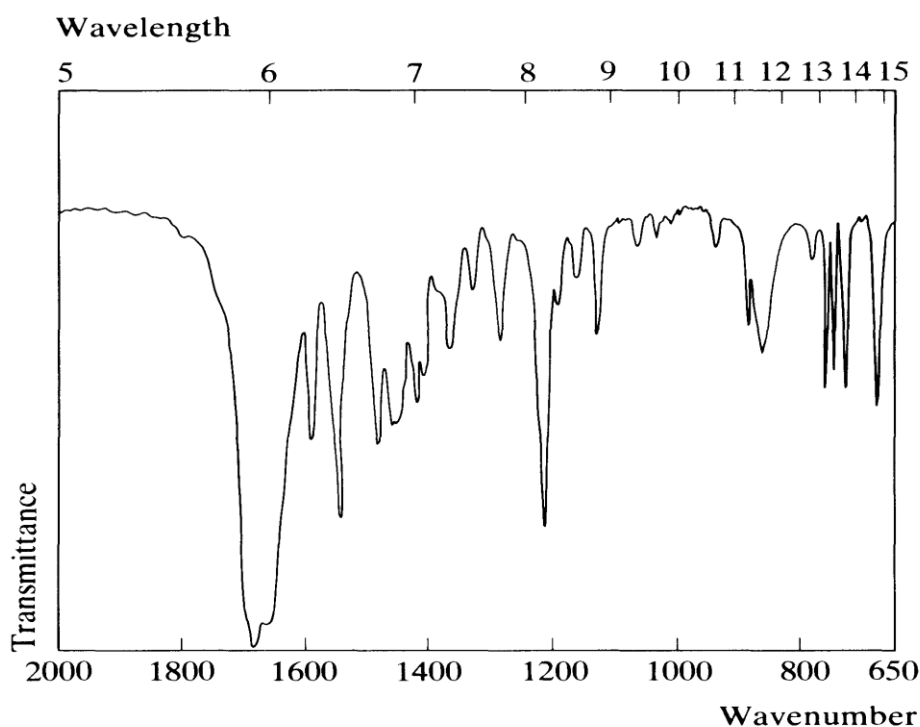
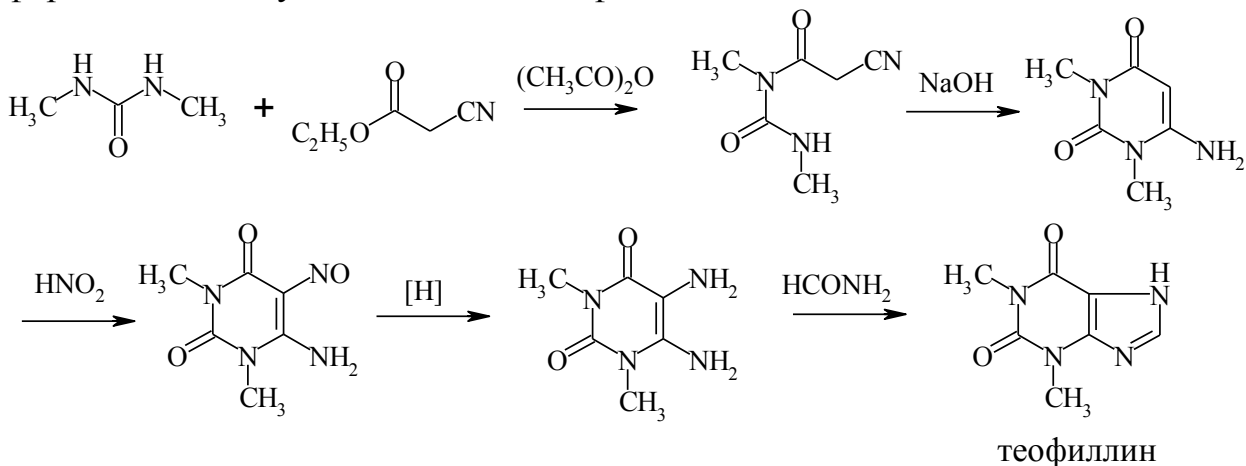


Рис. 79. ИК-спектр теобромина

Характеристические пики в масс-спектре (m/z): 180, 137, 109, 82, 70, 67, 55, 42.

Теофиллин - 1,3-диметилксантин. Алкалоид, содержащийся в чайных листьях и в кофе. Получается также синтетически, методом Траубе - общим методом, предложенным для получения пуриновых оснований. В данном случае взаимодействием N,N' -диметилмочевины с циануксусным эфиром в присутствии уксусного ангидрида получают цианацетилметилмочевину, которую циклизуют в 6-амино-1,3-диметилурацил. Полученное соединение действием азотистой кислоты трансформируют в 5-нитрозо-6-амино-1,3-диметилурацил. Восстановлением нитрозогруппы в последнем получают 5,6-диамино-1,3-диметилурацил, последующим взаимодействием которого с формамидом получают искомый теофиллин



По фармакологическому действию близок к другим алкалоидам пуринового ряда, особенно к теобромину. Отличается несколько более выраженным мочегонным действием. Стимулирует сократительную деятельность миокарда. Расширяет мускулатуру бронхов. Возбуждает центральную нервную систему.

В механизме действия теофиллина (так же как и других метилксантинов) определенную роль играет ингибирование фосфодиэстеразы и накопление в тканях циклического 3',5'-аденозинмонофосфата (циклический АМФ). Среди метилксантинов теофиллин является одним из наиболее сильных ингибиторов фосфодиэстеразы. Накопление цАМФ тормозит способность миозина соединяться с актином, что уменьшает сократительную активность гладкой мускулатуры и способствует расслаблению бронхов и снятию бронхоспазма. Характерным свойством теофиллина является также ингибирование агрегации тромбоцитов, что может быть связано с накоплением в них циклического АМФ. Применяют теофиллин как бронхолитическое средство, а также как мочегонное средство при застойных явлениях сердечного и почечного происхождения.

Характеристические полосы в УФ-спектре: водная кислота – 270 нм, водная щелочь – 275 нм (рис. 80).

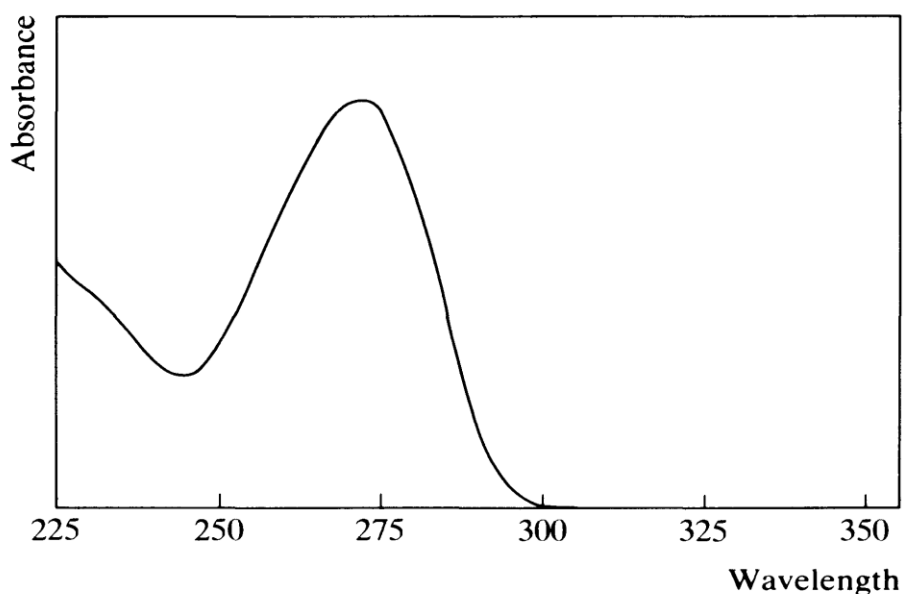


Рис. 80. УФ-спектр теофиллина

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1717, 1670, 1567, 1190, 980, 745 см^{-1} (рис. 81).

Характеристические пики в масс-спектре (m/z): 181, 180, 96, 95, 68, 53, 41, 40.

Общей реакцией, рекомендуемой для испытания подлинности препаратов пуриновых алкалоидов и их двойных солей, является *мурексидная проба*. Она основана на разрушении молекулы пурина при нагревании с окислителем

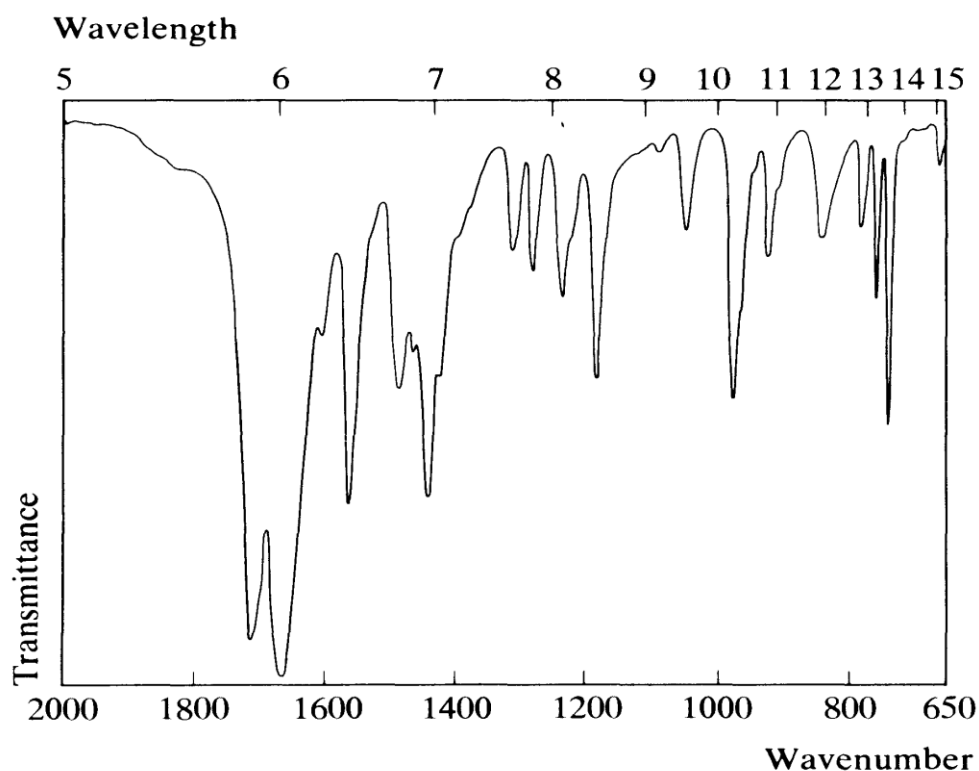
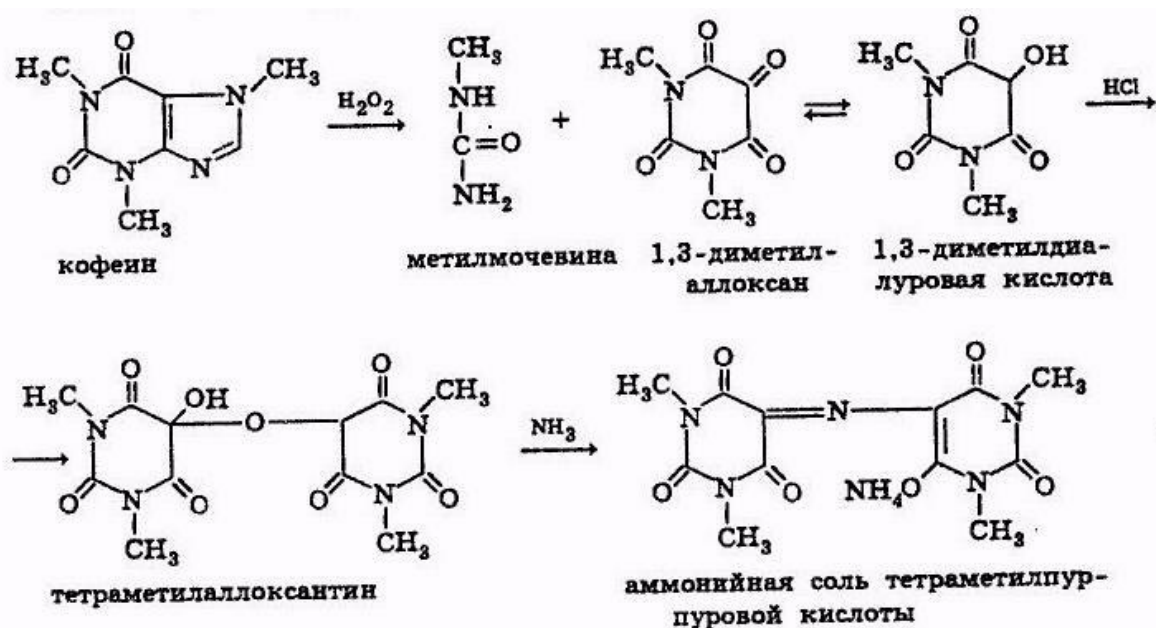
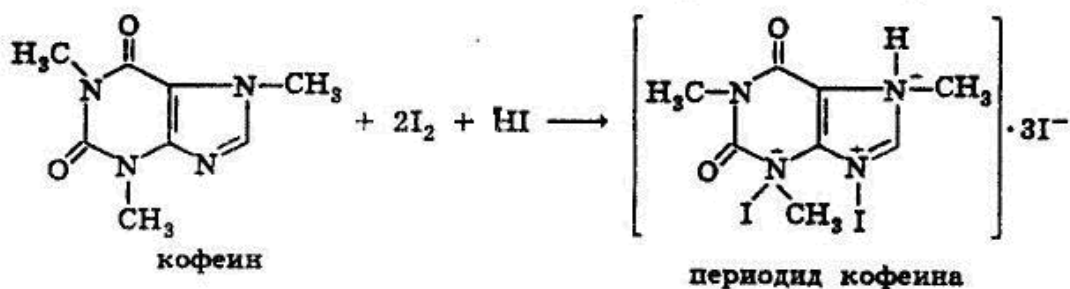


Рис. 81. ИК-спектр теофиллина

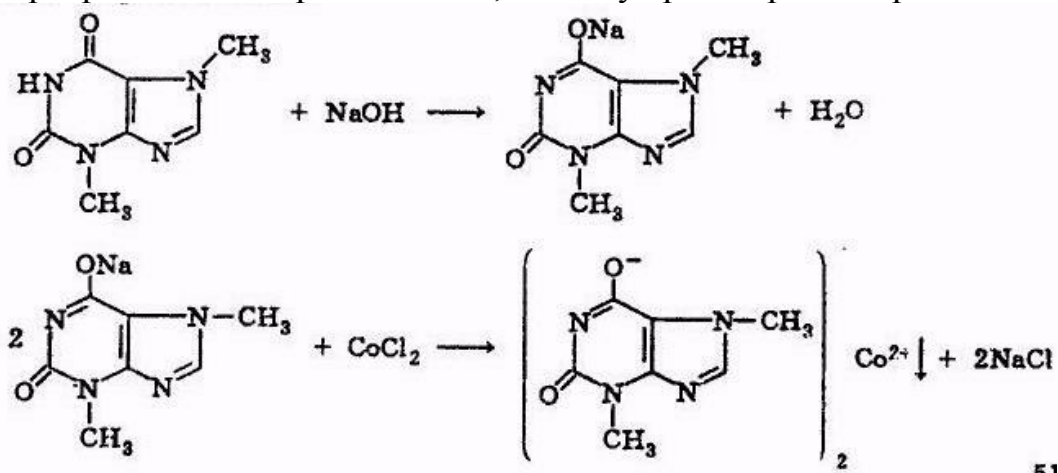
(пероксидом водорода, бромной водой, азотной кислотой и т.д.) до образования смеси метилированных производных аллоксана и диалуровой кислоты. Взаимодействуя между собой, они образуют метилированные производные аллоксантина, которые под действием избытка раствора аммиака приобретают пурпурно-красное окрашивание. Окраска обусловлена появлением аммонийной соли тетраметилпурпуровой кислоты. Кофеин дает мурексидную пробу по схеме



Аналогичная схема лежит в основе мурексидной пробы на теofilлин, теобромин и другие производные пурина. Пурпурно-красное окрашивание исчезает при добавлении нескольких капель гидроксида натрия. Подлинность пуриновых алкалоидов подтверждают спектрофотометрическим методом. УФ-спектр раствора кофеина в 0,1 М растворе соляной кислоты имеет максимум поглощения при 273 нм. В той же области (272 нм) находится максимум поглощения у водных растворов кофеина-бензоата натрия, теofilлина и теобромина. Рассчитав удельные показатели поглощения, можно выполнять спектрофотометрическое определение указанных препаратов. Идентифицировать препараты пуриновых алкалоидов, являющиеся третичными основаниями, можно с помощью *осадительных* (общеалкалоидных) реактивов. Кофеин с 0,1% раствором танина образует белый осадок таната кофеина, растворимый в избытке реактива. Раствор кофеина в горячей воде при добавлении 0,1 М раствора иода остается прозрачным, но при добавлении нескольких капель соляной кислоты образуется бурый осадок, растворимый в избытке раствора гидроксида натрия:

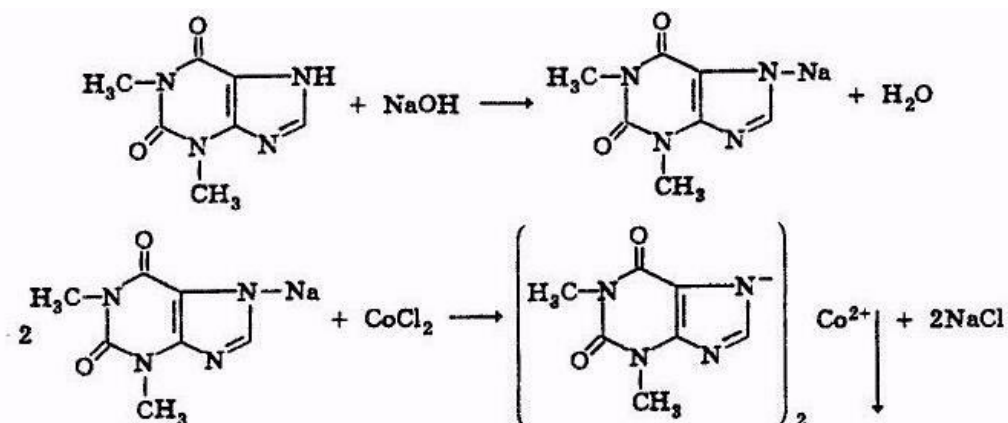


Теofilлин образует в этих условиях темно-коричневый осадок. В отличие от кофеина теобромин и теofilлин обладают кислотными свойствами за счет наличия ионов водорода имидных групп в положении 1 или 7, что используется для их идентификации и количественного определения. Препараты вначале превращают в натриевые соли, действуя раствором гидроксида натрия.

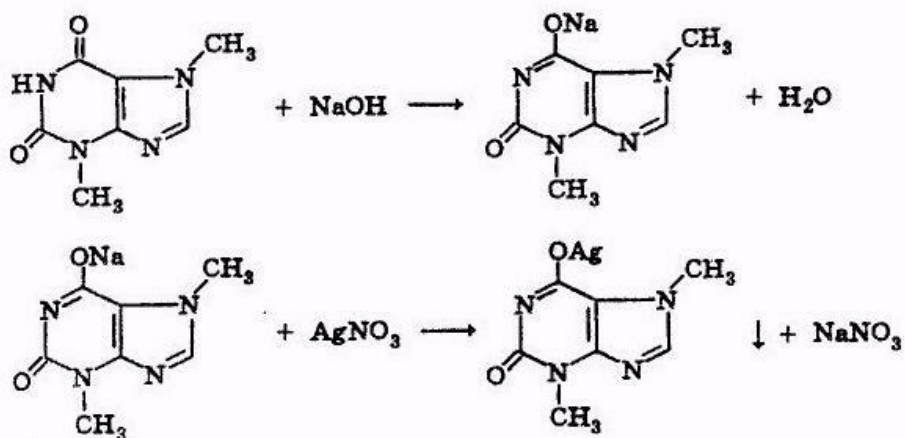


В качестве реактива, позволяющего отличать друг от друга кофеин, теofilлин и теобромин, используют раствор хлорида кобальта. Теобромин образует

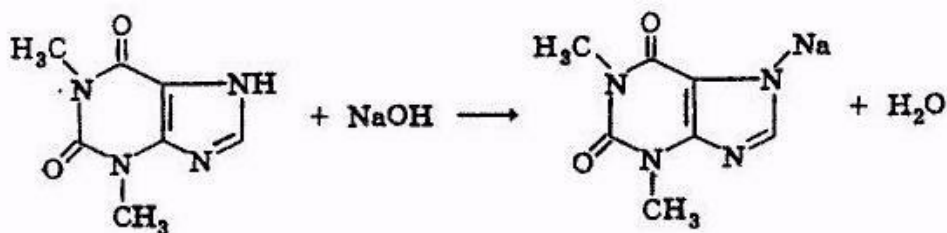
осадок серовато-голубого цвета, который выпадает после появления быстро исчезающего фиолетового окрашивания. Теофиллин в тех же условиях образует белый с розоватым оттенком осадок:

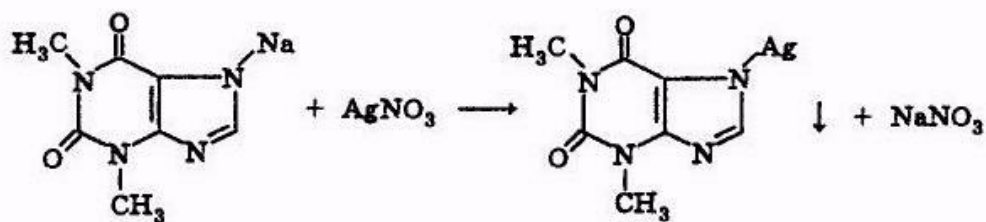


Подлинность теофиллина, теобромина можно также установить по образованию характерных осадков солей серебра. Кофеин, не обладающий кислотными свойствами, не дает положительных реакций ни с ионом кобальта, ни с ионом серебра. Серебряная соль теобромина при нагревании на водяной бане до 60 °С образует коричневую желатинообразную массу.



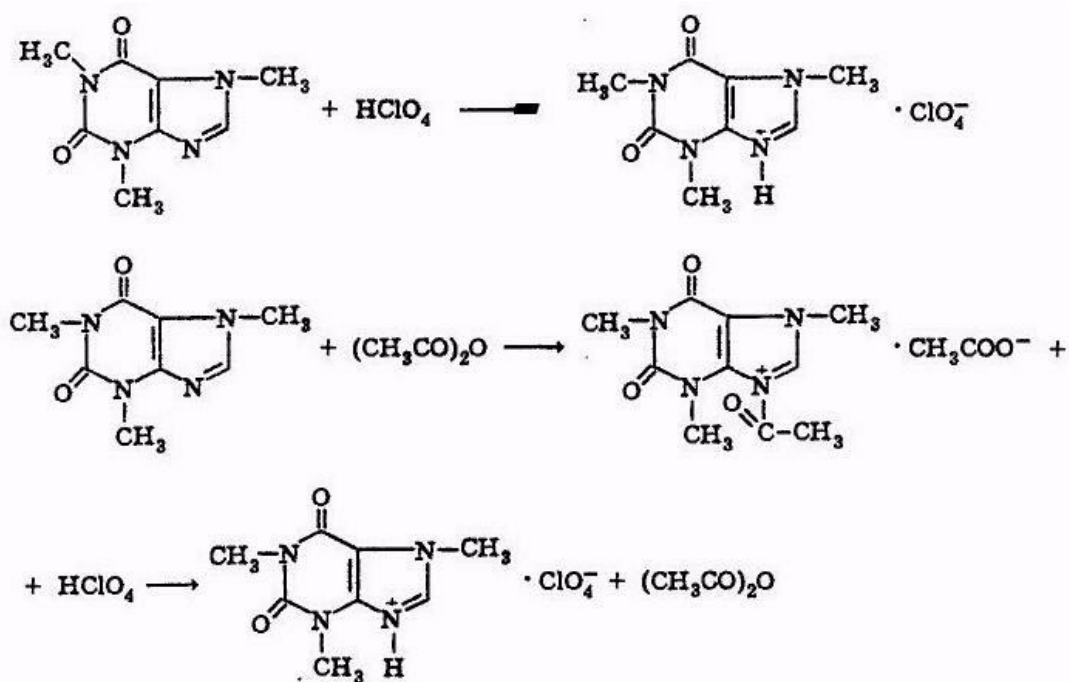
Серебряная соль теофиллина представляет полупрозрачный студенистый осадок, разжижающийся при нагревании и вновь застывающий при охлаждении:





Теofilлин в отличие от других пуриновых алкалоидов образует со щелочным раствором нитропруссидна натрия характерное зеленое окрашивание, исчезающее после добавления избытка кислоты. Общей для кофеина, теобромина и теofilлина является реакция с хлоридом ртути (II). Образуется белый кристаллический осадок, представляющий собой комплексное соединение, включающее оба вещества в эквимолекулярном соотношении. Поэтому данная реакция использована и для косвенного комплексонометрического определения этих препаратов. Пуриновое ядро в молекулах препаратов двойных солей обнаруживают с помощью мурексидной пробы.

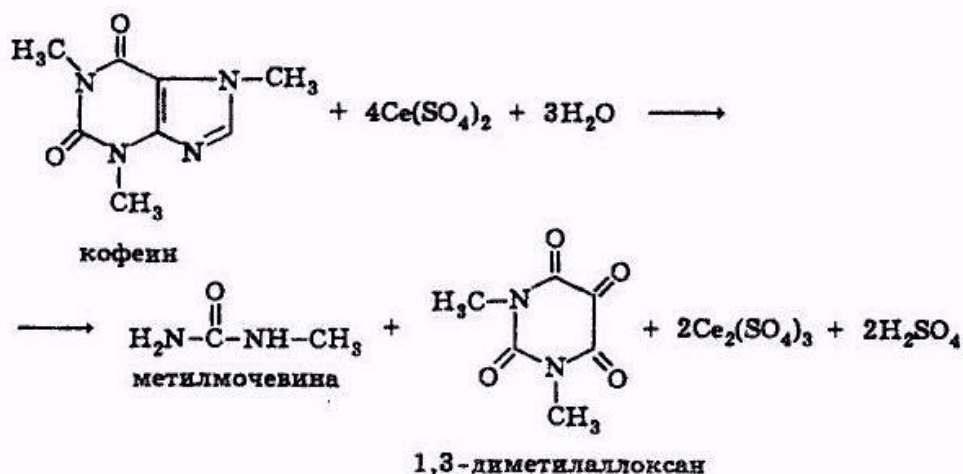
Для количественного определения препаратов пуриновых алкалоидов используют различные их химические свойства. Кофеин в водных растворах проявляет очень слабые основные свойства, практически его растворы имеют нейтральную реакцию. С минеральными кислотами кофеин солей не образует (они сразу же гидролизуются). Поэтому метод нейтрализации в водных растворах для кофеина неприменим. В неводной среде (хлороформ, уксусный ангидрид, бензол) кофеин проявляет выраженные основные свойства и его можно оттитровать хлорной кислотой (индикатор кристаллический фиолетовый). Кофеин и теобромин имеют электронодонорную метильную группу в положении 7, благодаря чему усиливается отрицательный заряд атома азота в положении 9.



Кофеин кроме того имеет две метильные группы в пиримидиновом кольце. В связи с этим наблюдается увеличение отрицательных зарядов в циклах молекулы, а следовательно, у атома азота в положении 9 заряд у кофеина наибольший. Вот почему кофеин наиболее сильное основание, а теofilлин - наиболее слабое. Процесс титрования кофеина в неводной среде протекает по приведенной схеме.

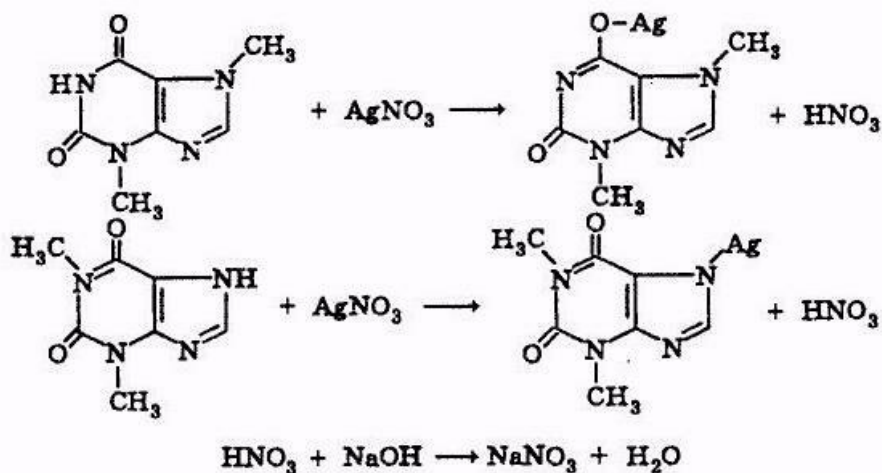
Теofilлин, теобромин обладают амфотерными свойствами. Но ни по кислотным, ни по основным свойствам их титрование в водной среде невозможно, так как эти свойства очень слабы. Известны способы их титрования в неводной среде. При количественном определении теобромина в качестве неводного растворителя используют муравьиную кислоту и уксусный ангидрид (1:10), индикатором служит раствор Судана III. Способность кофеина и теобромина образовывать периодиды в кислой среде использована для обратного иодометрического определения. Избыток титрованного раствора иода, содержащего иодид калия, осаждает из раствора кофеин в виде периодида. Иодометрическое определение используют (ФС) для количественного определения кофеина в кофеине-бензоате натрия. Титрантом служит 0,1 М раствор иода. Периодид кофеина осаждают, осадок отделяют, пропуская смесь через вату в сухую колбу. В аликвотной части фильтрата определяют избыток титранта с помощью 0,1 М раствора тиосульфата натрия (индикатор крахмал). Параллельно проводят контрольный опыт. Для количественного определения кофеина в смесях используют гравиметрический метод, основанный на извлечении препарата с помощью хлороформа.

Кофеин, теобромин и теofilлин можно количественно определить цериметрическим методом. Избыток сульфата церия, используемого в качестве титранта, при нагревании окисляет эти препараты в кислой среде до образования аллоксанов (1,3-диметилаллоксан образуется при окислении кофеина, 3-метилаллоксан — при окислении теобромина и теofilлина). На примере кофеина процесс можно представить следующим образом:



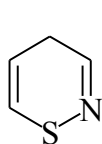
Избыток сульфата церия устанавливают иодометрическим методом после добавления 10%-ного раствора иодида калия и хлороформа. В качестве титранта используют тиосульфат натрия. Для количественного определения тео-

брома и теофиллина ГФ рекомендует использовать сочетание аргентометрии и косвенной нейтрализации, основанное на образовании солей серебра и выделении эквивалентных количеств азотной кислоты. Ее титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия (индикатор феноловый красный):

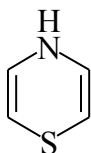


2.14 Производные тиазина

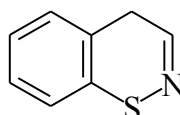
Тиазин – шестичленный гетероцикл, содержащий два гетероатома – серу и азот. Конденсированный с бензольным кольцом – бензотиазин. Дибензоаналог 4Н-1,4-тиазина известен под тривиальным названием фенотиазин.



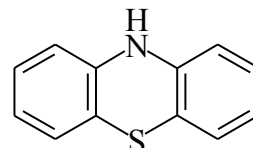
4Н-1,2-тиазин



4Н-1,4-тиазин

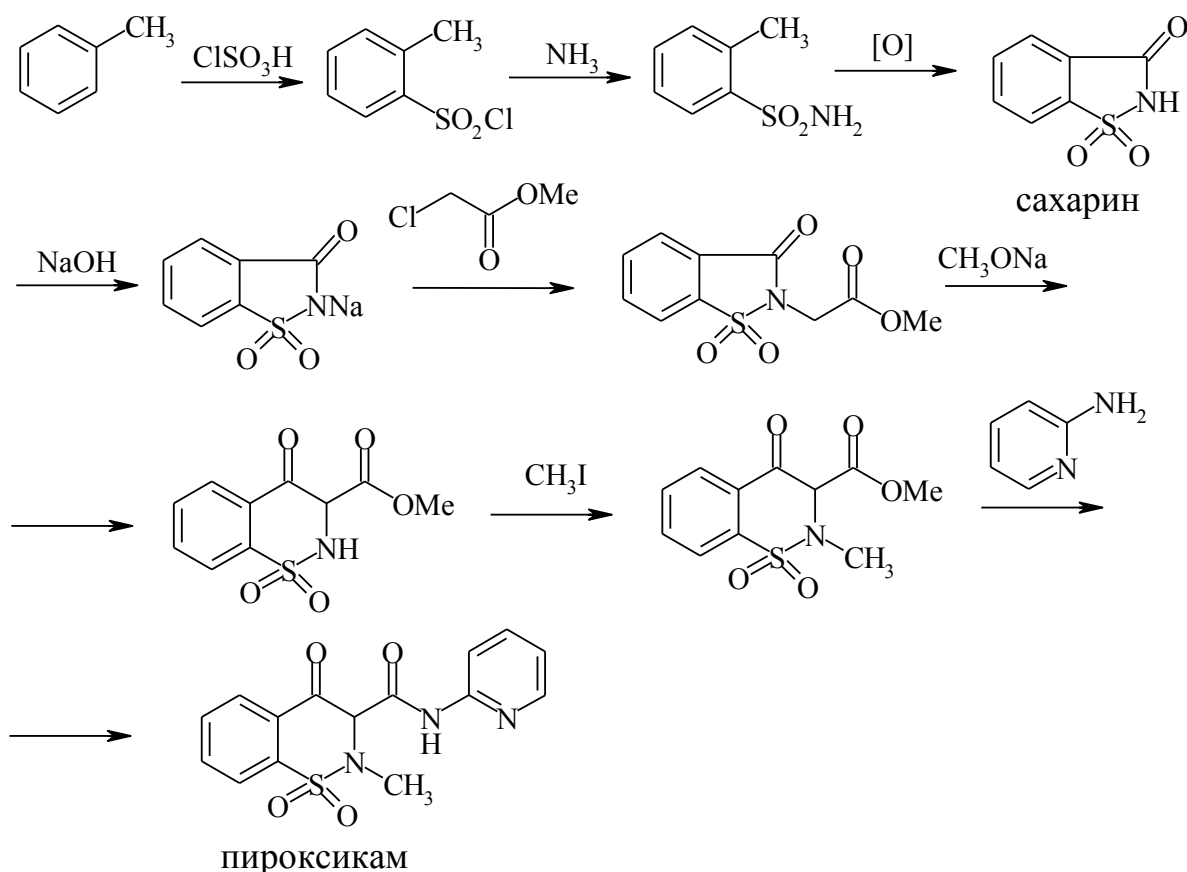


1,2-бензотиазин



фенотиазин

Пироксикам – производное 1,2-бензотиазина. Получают исходя из сахараина. Сахарин, в свою очередь, получают из толуола, который сульфатируют хлорсульфоновой кислотой с получением изомерных 2- и 4- толуолсульфохлоридов. Изомеры разделяют вымораживанием. 2-Толуолсульфохлорид вводят во взаимодействие с аммиаком с получением 2-толуолсульфонамида. Окислением последнего перманганатом калия или оксидом шестивалентного хрома в серной кислоте получают сахарин — имид о-сульфобензойной кислоты. Взаимодействием сахараина с гидроокисью натрия осуществляют замещение имидного атома водорода сахараина на натрий с получением натриевой соли. Последнюю вводят во взаимодействие с метиловым эфиром хлоругольной кислоты с получением замещенного сахариновым фрагментом метилового эфира уксусной кислоты. Под действием метилата натрия последний подвергается перегруппировке в 1,1 -диоксид 3-метоксикарбонил-3,4-дигидро-2Н-1,2-бензотиазин-4-он.



Последний метилируют метилйодидом по атому азота, затем вводят полученный продукт во взаимодействие с 2-аминопиридином, получая пироксикам. Пироксикам относится к нестероидным противовоспалительным средствам. Применяется при воспалительных и дегенеративных заболеваниях опорно-двигательного аппарата, сопровождающихся болевым синдромом. Препарат применяют при ревмокардите, артритах, анкилозирующем спондилите, артрозах, при болях в позвоночнике, невралгии, миалгии и других заболеваниях, сопровождающихся воспалением.

Подлинность пироксикама устанавливают методами УФ-, ИК-спектроскопии и ТСХ, сравнивая со стандартным образцом. Количественное определение проводят методом ВЭЖХ.

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1573, 1524, 1298, 1147, 770 см^{-1} (рис. 82). Характеристические пики в масс-спектре (m/z): 173, 147, 145, 117, 104, 94, 78, 76.

Среди производных фенотиазина выделяется важная группа препаратов, обладающих нейролептической, антипсихотической активностью. Производные фенотиазина являются неселективными, конкурентными D_1 - и D_2 -антагонистами и блокируют активность дофамина на соответствующих рецепторных участках. Кроме того, их действие выражается блокадой и серотониновых рецепторов, и α -адренорецепторов, и холинергических, никотиновых и мускариновых рецепторов. Фенотиазины проявляют сложный фармакологический спектр действия и на центральную, и на периферическую нервную систему.

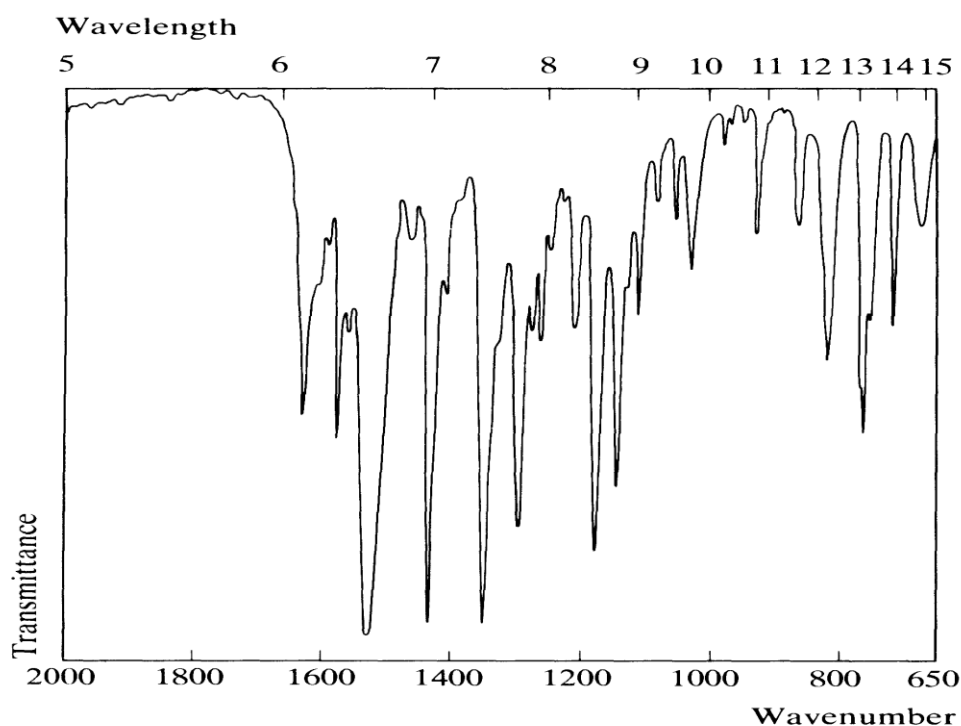


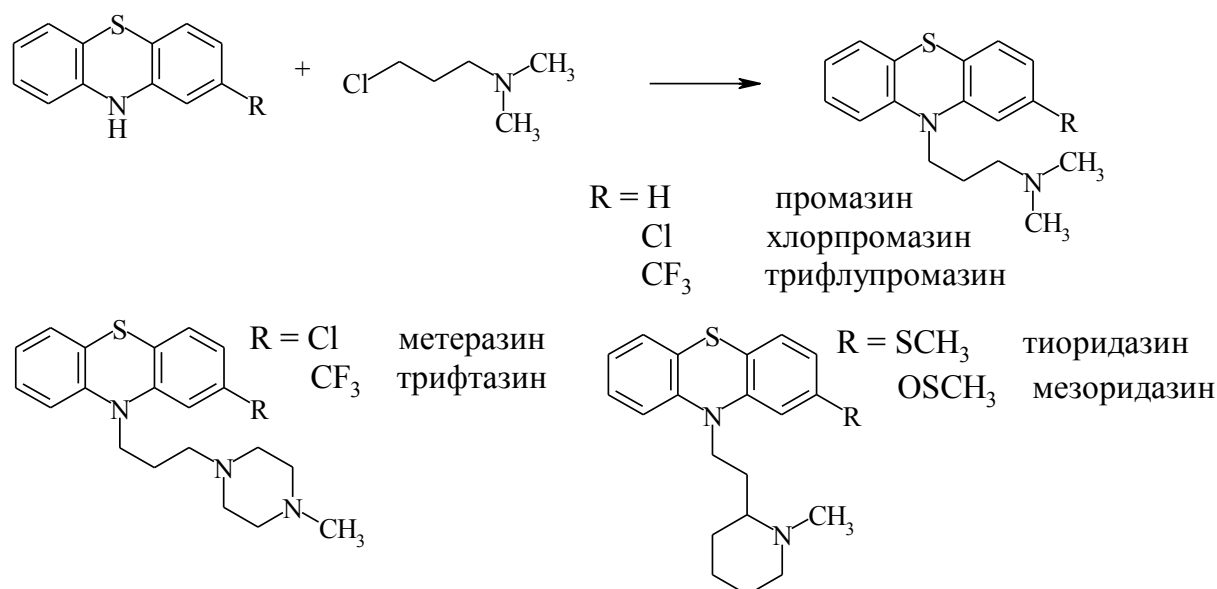
Рис. 82. ИК-спектр пироксикама

Все они действуют на ЦНС, вызывая умеренный седативный и противорвотный эффект, действуют на процессы терморегуляции, скелетную мускулатуру, эндокринную систему, потенцируют действие анальгетиков.

В зависимости от типа замещения при атоме азота фенотиазинового кольца эта группа препаратов подразделяется на три подгруппы и, в частности, на подгруппы фенотиазинов с алифатической боковой цепью (хлорпромазин, промазин, трифлупромазин), а также производных пиперазина (флуфеназин, перфеназин, метеразин, трифтазин) и пиперидина (мезоридазин, тиоридазин).

Препараты первой подгруппы (с *алифатической боковой цепью*) наряду с выраженным антипсихотическим действием отличаются способностью вызывать заторможенность, вялость, интеллектуальную заторможенность. Седативное действие этих препаратов превосходит активность других препаратов фенотиазинового ряда. *Пиперазиновым производным* присуще наличие стимулирующего компонента. *Препараты пиперидинового ряда* обладают более слабой психотической активностью, но не имеют седативной компоненты. Фенотиазины с алифатической боковой цепью и с пиперидиновыми заместителями имеют больший седативный эффект, чем пиперазиновые производные. Весьма существенное влияние на активность этих соединений оказывает природа заместителя во втором положении фенотиазинового кольца, в качестве которого предпочтительнее иметь акцепторную группу.

Промазин (пропазин) - 10-(3-диметиламинопропил)фенотиазин получают алкилированием фенотиазина 3-диметиламинопропилхлоридом в присутствии амида натрия.



В психиатрической практике промазин применяют при легких течениях психомоторного возбуждения, больных шизофренией, при параноидных, маниакально-депрессивных состояниях, при неврозах, алкогольных психозах и др.

Хлорпромазин (аминазин) - 2-хлор-10-(3-диметиламино-пропил)фенотиазин получают по аналогичной схеме, но алкилированием 2-хлорфенотиазина. В психиатрической практике хлорпромазин применяют при различных состояниях психомоторного возбуждения у больных шизофренией, при хронических параноидных, а также маниакально-депрессивных состояниях. при неврозах, алкогольных психозах и неврозах, сопровождающихся возбуждением, страхом, напряжением, бессонницей. Особенностью хлорпромазина, в сравнении с другими нейролептиками, является выраженный седативный эффект. Иногда применяют в анестезиологической практике для потенцирования наркоза.

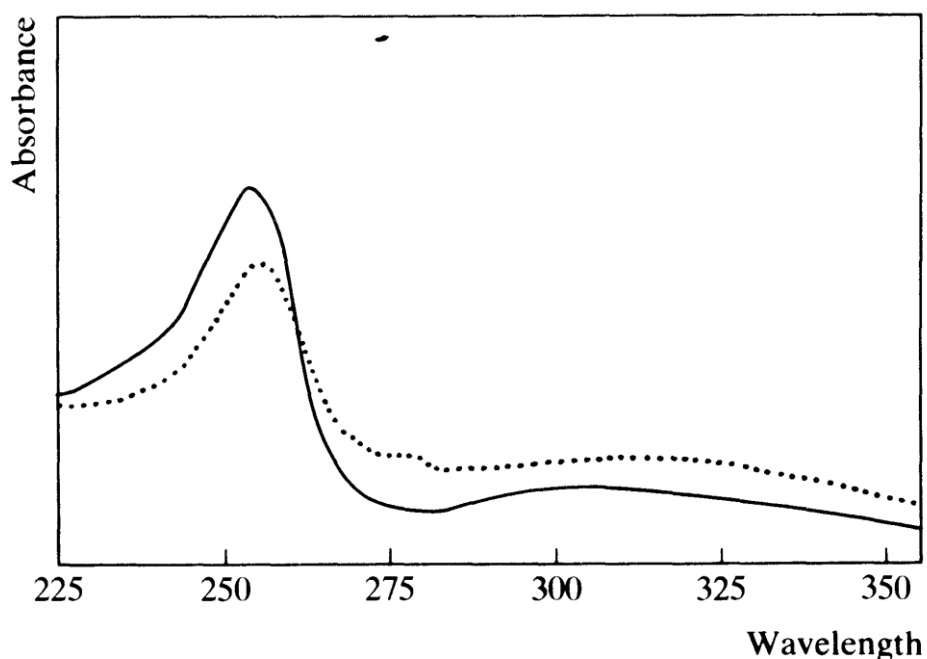


Рис. 83. УФ-спектр хлорпромазина

Характеристические полосы в УФ-спектре: водная кислота – 255 нм (рис. 83).
Характеристические полосы в ИК-спектре: 1561, 1240, 1220, 1125, 1095, 747 см^{-1} (рис. 84).

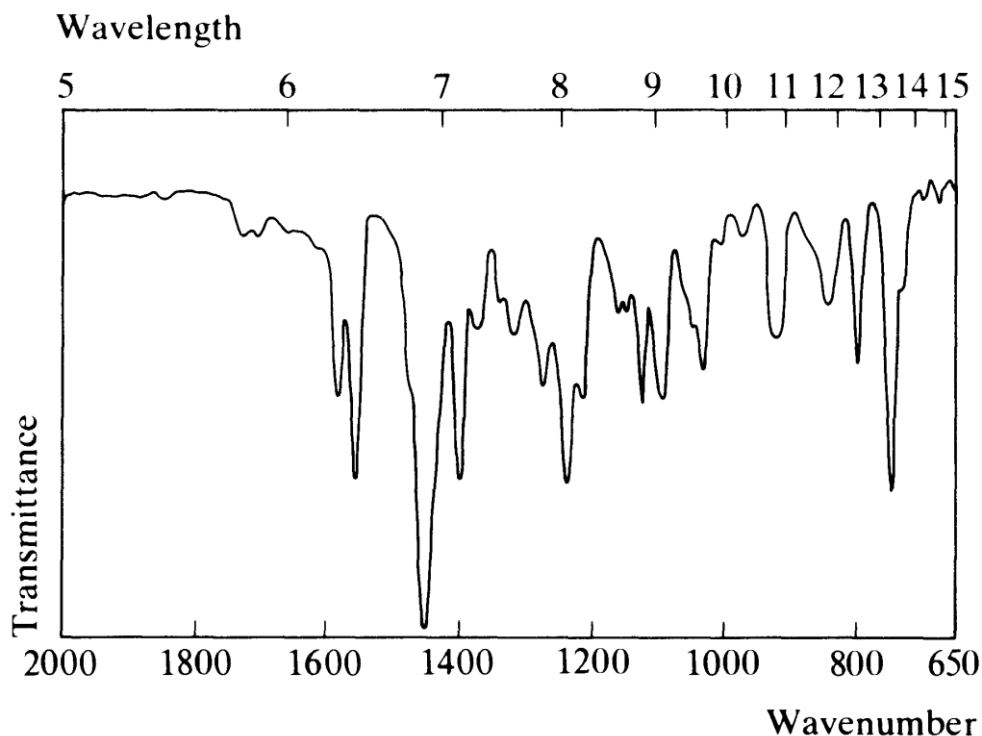
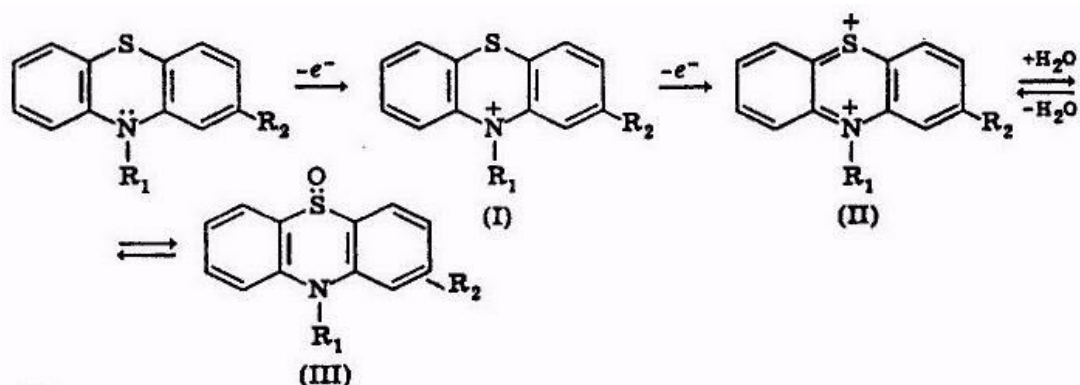


Рис. 84. ИК-спектр хлорпромазина

Характеристические пики в масс-спектре (m/z): 320, 319, 318, 273, 272, 86, 85.

Трифлупромазин - 2-трифторметил-10-(3-диметиламинопропил)фенотиазин также получают алкилированием 2-трифторметилфенотиазина 3-диметиламинопропилхлоридом в присутствии амида натрия.

Подлинность препаратов фенотиазинового ряда устанавливают спектральными методами и ТСХ. Для идентификации производных фенотиазина можно использовать реакцию с концентрированной серной кислотой или с 50-60%-ными растворами этой кислоты. Для некоторых производных фенотиазина добавляют в реакционную смесь ванадат аммония (реактив Манделина). При этом образуются продукты окисления, имеющие максимумы поглощения в УФ- и видимой областях спектра. В основе этих испытаний лежит процесс окисления производных фенотиазина, который в зависимости от химической структуры протекает при нагревании или при комнатной температуре. Наибольшей реакционной способностью в молекулах производных фенотиазина отличается атом серы, который способен окисляться с образованием различных веществ. Продуктами окисления 10-замещенных фенотиазинов являются парамагнитные катион-радикалы фенотиазония (I), которые при последующем окислении превращаются в диамагнитные ионы феназтиония (II). Последние при взаимодействии с водой образуют сульфоксиды (III), сульфоны и 3-ониевые продукты:

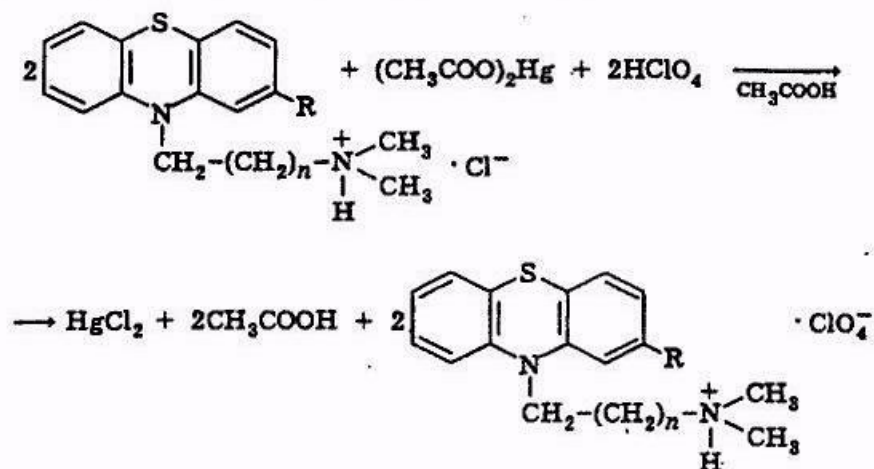


В качестве реактивов для идентификации используют также красители. Общим реактивом на производные фенотиазина является метиленовый синий, который в виде 0,1%-ного раствора в присутствии концентрированной серной кислоты образует окрашенные продукты реакции. Аминазин и этаперазин приобретают пурпуровое окрашивание, пропазин - светло-коричневое, дипразин - пурпурно-коричневое, трифтазин - серовато-зеленое. Ацетоновый раствор малеинового ангидрида является групповым реактивом на производные фенотиазина. Продукты реакции приобретают желто-оранжевое окрашивание, максимумы поглощения растворов находятся в области 336—360 нм. Для качественного анализа могут быть использованы реакции комплексообразования и реакции осаждения. Окрашенные в красный цвет комплексы с производными фенотиазина образуют ионы железа (III), ртути (II), кобальта, палладия, платины. Осадки белого цвета образуют с растворами некоторых производных фенотиазина тиоцианат калия, оксалат аммония, гексацианоферрат (III) калия, а нитропруссид натрия дает красный осадок (аминазин, дипразин, динезин). Производные фенотиазина образуют окрашенные осадки при взаимодействии с тиоцианатоацидокомплексами железа, кобальта и никеля и белые осадки - с тиоцианатоацидокомплексами цинка и кадмия. Осадки растворяются в бензоле, хлороформе, дихлорэтане. Кобальтинитрит натрия в присутствии уксусного ангидрида образует с производными фенотиазина при нагревании вещества, имеющие красное окрашивание. Трифтазин в этих условиях окрашивается в зеленый цвет. Раствор иодмоноклорида с аминазином, дипразином, трифтазином образует бурого цвета осадки.

Наличие атома серы в молекулах производных фенотиазина устанавливают путем прокаливании с карбонатом натрия и нитратом калия. Образовавшийся сульфат-ион обнаруживают в фильтрате, используя в качестве реактива раствор хлорида бария. Атом азота подтверждают с помощью общеалкалоидных реактивов, в частности, раствора иода в иодиде калия (реактив Вагнера—Бушарда).

Количественное определение производных фенотиазина выполняют различными вариантами метода титрования в неводных средах. Титрантом во всех случаях является раствор хлорной кислоты. Используя в качестве растворителя ацетон и индикатор метиловый оранжевый, титруют аминазин, дипразин и пропазин. В других случаях растворителем служит ледяная уксусная кислота (трифтазин), а индикатором - кристаллический фиолетовый. Указанные условия титрования возможны в присутствии ацетата ртути (II).

Для 10-алкилпроизводных фенотиазина процесс неводного титрования происходит по следующей схеме:



2.15 Производные диазепина

Препараты, содержащие 1,4-бензодиазепиновое ядро, введены в клинику психотерапии в начале 1960-х годов. Они формируют фармакологическую группу транквилизаторов - веществ, устраняющих чувство страха, напряженности, тревоги, и являются одной из самых распространенных в мире лекарственных групп.

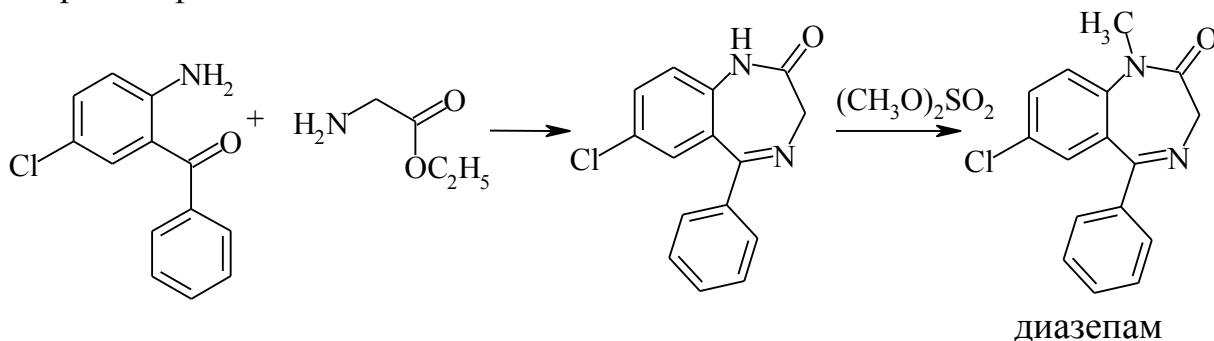
С химической точки зрения бензодиазепины формально делятся на 2 главные группы:

- 1) простые 1,4-бензодиазепины (хлордиазепоксид, диазепам, лоразепам);
- 2) гетероциклические 1,4-бензодиазепины (алпразолам, мидазолам и др.).

Необходимым условием для проявления бензодиазепинами анксиолитической активности является наличие электроотрицательной группы в положении C₇ бензодиазепиновой системы. Наличие фенильной группы в положении C₅ системы также увеличивает фармакологическую активность соединений. Экспериментальные данные позволяют предположить, что механизм действия бензодиазепинов заключается в стимуляции бензодиазепин-ГАМК-рецепторного комплекса. Следовательно, бензодиазепины, как класс, потенцируют активность тормозных ГАМК-эргических систем мозга.

Основное применение бензодиазепины нашли для симптоматического устранения чувства беспокойства, напряжения и раздражительности, связанных с неврозами, неврозоподобными состояниями, депрессией и психосоматическими расстройствами. Бензодиазепины применяются для премедикации перед проведением оперативных вмешательств с целью достижения атараксии пациента, в качестве вспомогательных средств при лечении эпилепсии, при столбняке и других патологических состояниях, сопровождающихся гипертономусом скелетных мышц. Некоторые бензодиазепины применяются в качестве снотворных и противосудорожных средств.

Диазепам (реланиум, седуксен) - 7-хлор-1,3-дигидро-1-метил-5-фенил-2Н-1,4-бензодиазепин-2-он, с химической точки зрения является простейшим из всего ряда рассматриваемых производных 1,4-бензодиазепин-2-онов. Диазепам получают различными способами, исходя из 2-амино-5-хлорбензофенона.



Так, непосредственной циклоконденсацией 2-амино-5-хлорбензофенона с гидрохлоридом этилового эфира глицина получают бензодиазепиновый цикл. Амидный атом азота в 7-хлор-1,3-дигидро-5-фенил-2Н-1,4-бензодиазепин-2-оне метилируют диметилсульфатом, что приводит к получению диазепама. Диазепам оказывает анксиолитическое, седативное, снотворное, центральное миорелаксирующее, противосудорожное действие. Препарат подавляет чувство страха, тревоги и напряжения. Его применяют при нервном напряжении, возбуждении, беспокойстве, нарушениях сна, нейровегетативных расстройствах, психоневрозах, навязчивых неврозах, истерических или ипохондрических реакциях, фобиях.

Характеристические полосы в УФ-спектре: водная кислота – 242, 284, 366 нм (рис. 85).

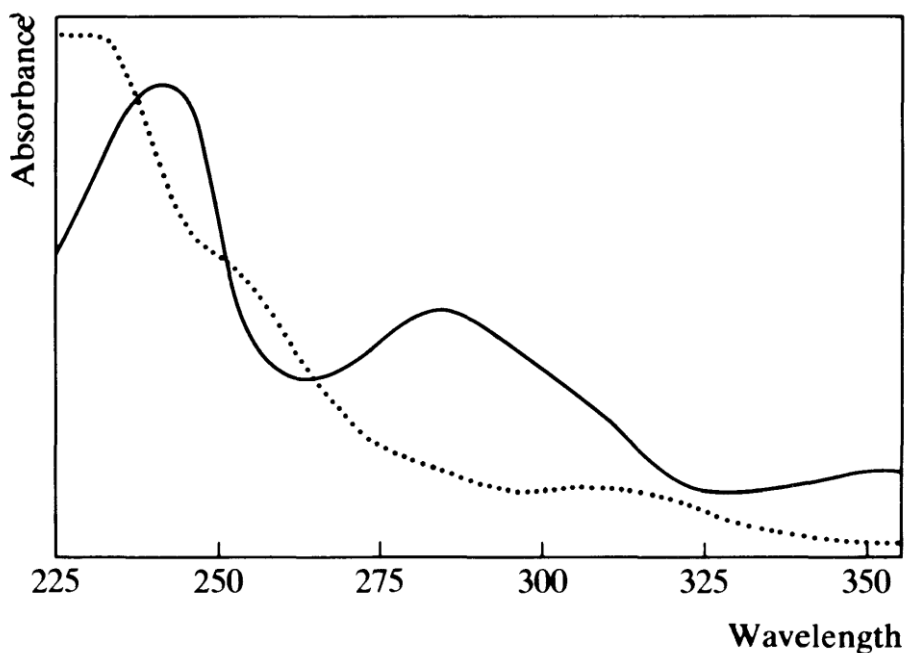


Рис. 87. УФ-спектр диазепама

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1681, 1313, 1125, 840, 740, 705 см^{-1} (рис. 86).

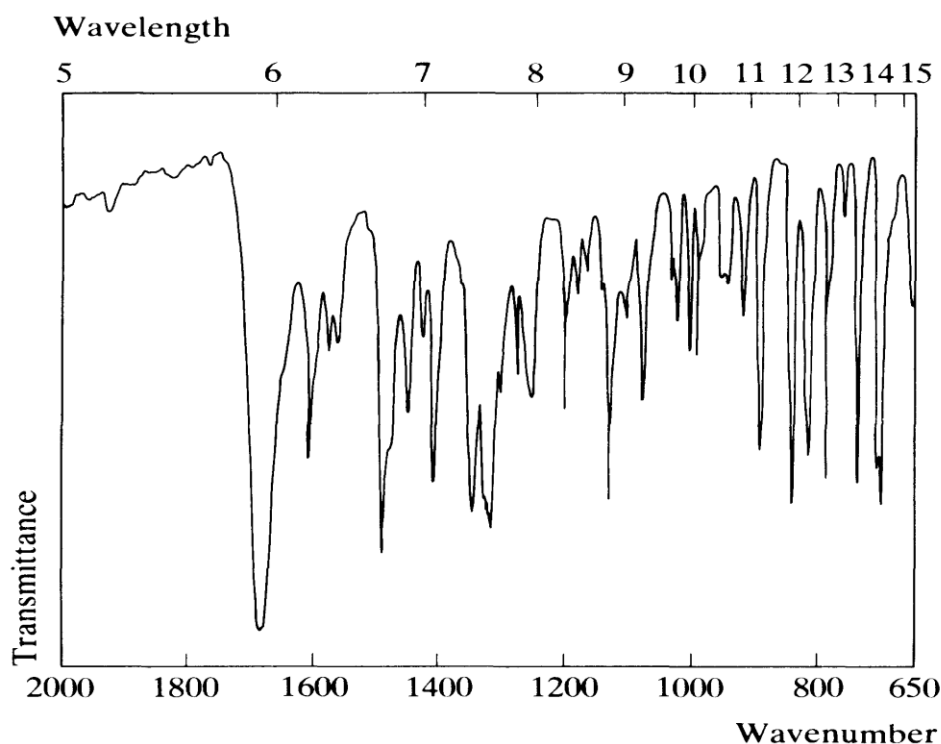


Рис. 86. ИК-спектр диазепама

Характеристические пики в масс-спектре (m/z): 286, 285, 284, 283, 258, 257, 256.

Хлордiazепоксид (элениум) - 7-хлор-2-метиламино-5-фенил-3Н-1,4-бензодиазепин-4-оксид синтезируют также исходя из 2-амино-5-хлорбензофенона. Взаимодействием с гидроксиламином получают оксим 2-амино-5-хлорбензофенона, который под действием хлорангидрида хлоруксусной кислоты циклизуется в 6-хлор-2-хлорметил-4-фенилхиназолин-3-оксид. Взаимодействие последнего с первичными аминами, в частности, с метиламином приводит к интересной перегруппировке (с расширением цикла), и продуктом реакции оказывается хлордiazепоксид. Аналогичная перегруппировка с расширением цикла протекает и под действием щелочей и алколюатов, что используется для синтеза оксазепамa.

Хлордiazепоксид применяют при лечении невротических состояний для уменьшения чувства страха, тревоги, напряженности. Он оказывает успокаивающее действие на ЦНС, вызывает мышечную релаксацию, обладает противосудорожной активностью.

Характеристические полосы в УФ-спектре: водная кислота – 246, 308 нм, водная щелочь – 262 нм (рис. 87).

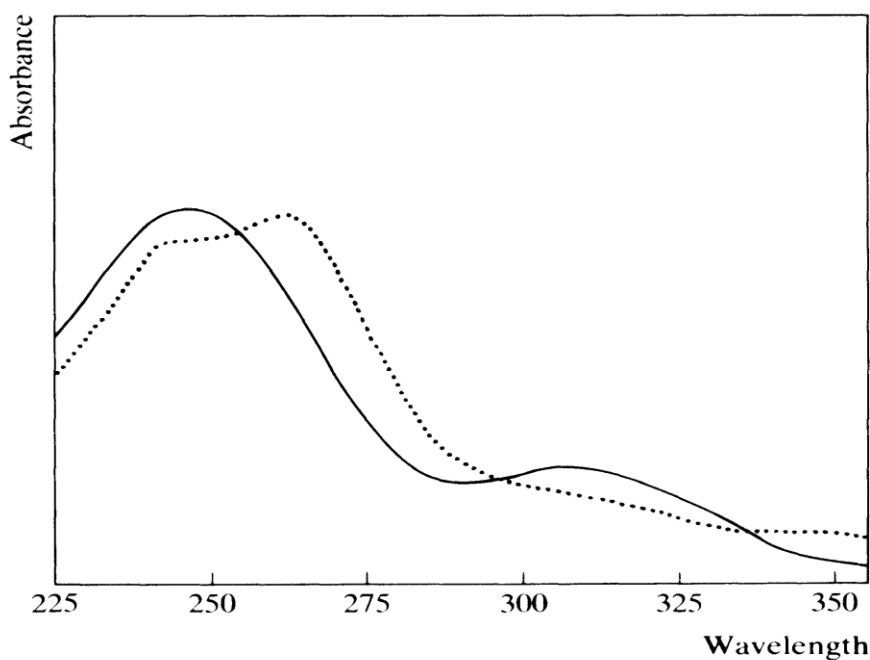
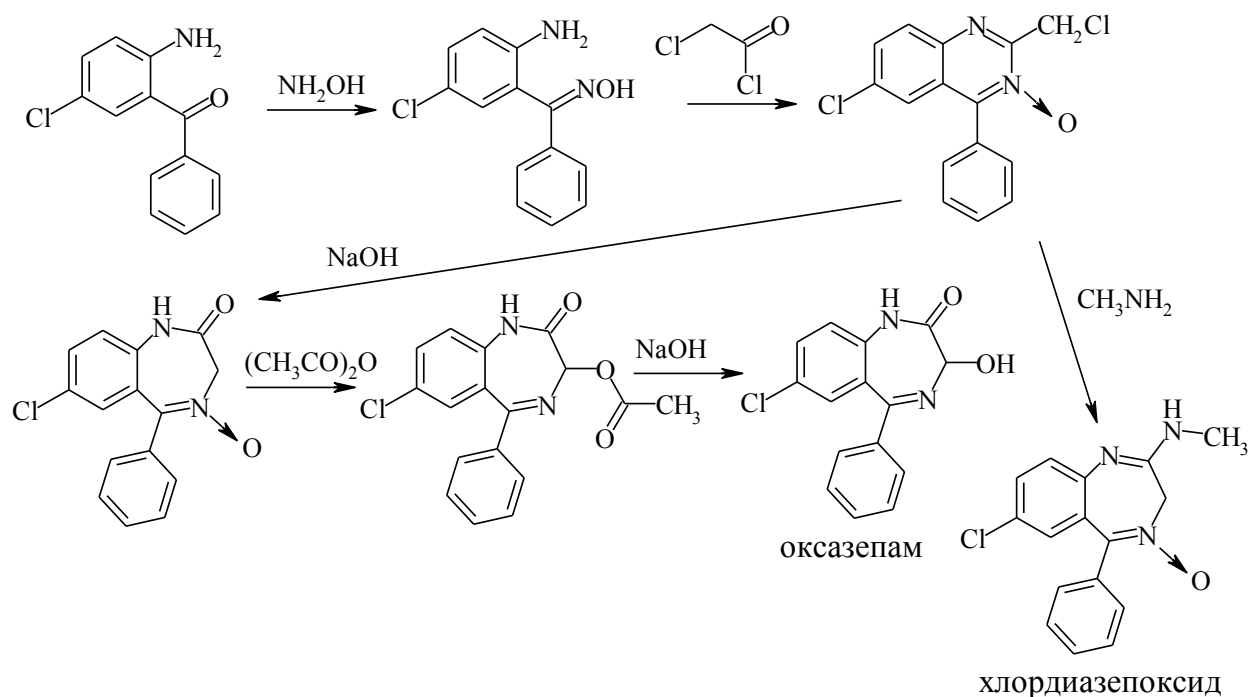


Рис. 87. УФ-спектр хлордiazепоксида

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1625, 1590, 1260, 850, 760, 690 cm^{-1} (рис. 88).

Характеристические пики в масс-спектре (m/z): 301, 299, 284, 283, 282, 253, 241, 56.

Оксазепам (нозепам) - 7-хлор-1,3-дигидро-3-гидрокси-5-фенил-2H-бензодiazепин-2-он получают вышеописанным способом, открытым при синтезе хлордiazепоксида, но с применением в качестве нуклеофила не первичного амина, а простого неорганического основания. С этой целью 6-хлор-2-хлорметил-4-фенил-хиназолин-3-оксид подвергают обработке гидроксидом

натрия с получением 7-хлор-5-фенил-1.2-дигидро-3Н-1.4-бензодиазепин-2-он-4-оксида.

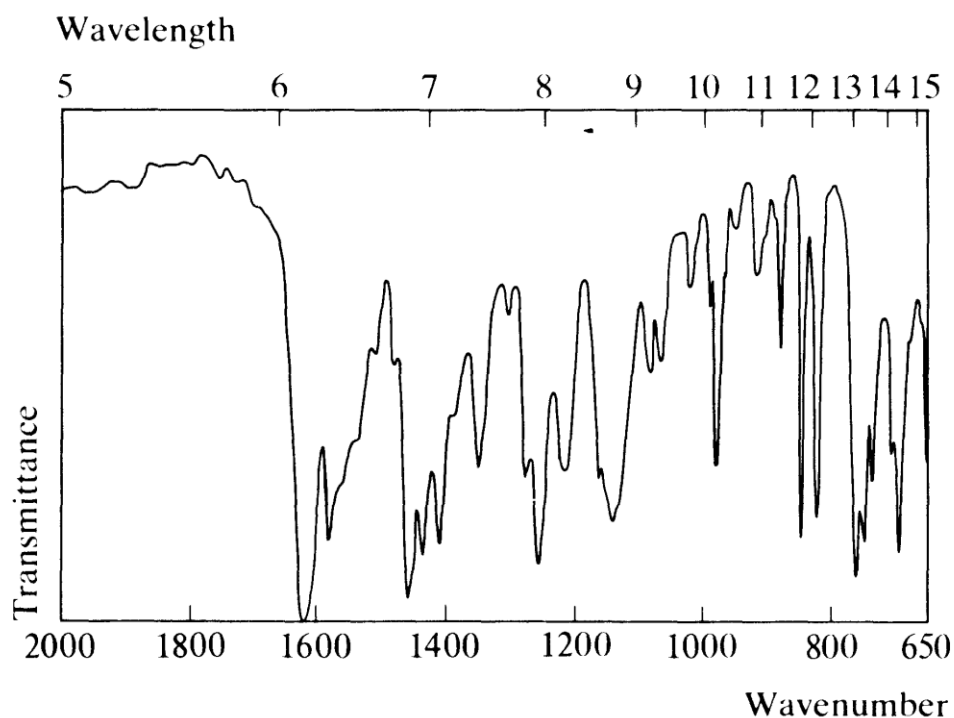


Рис. 88. ИК-спектр хлордiazепоксида

Последний подвергают весьма любопытной реакции - ацетоксилированию ангидридом уксусной кислоты по третьему положению бензодиазепинного кольца, с получением 7-хлор-1.3-дигидро-3-ацетокси-5-фенил-2Н-бензодиазепин-2-она. Последующим гидролизом ацетильной группы получают оксазепам.

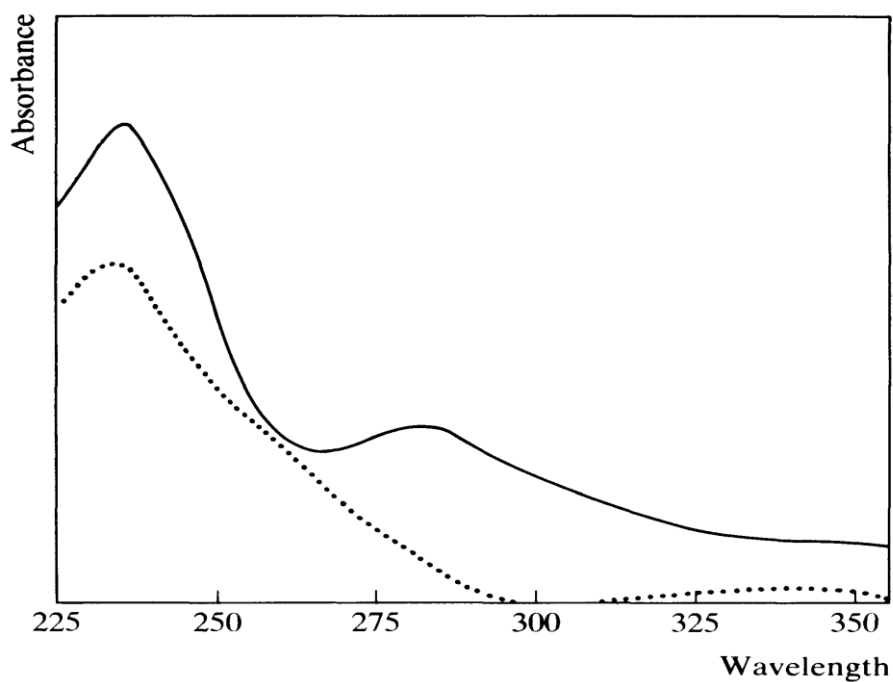


Рис. 89. УФ-спектр оксазепам

Оксазепам по своим фармакологическим свойствам сходен с хлордиазепоксидом и диазепамом, однако оказывает несколько менее резкое действие, менее токсичен и проявляет менее выраженный миорелаксанта́ный эффект. Частота переносится лучше других транквилизаторов. Препарат применяют при неврозах, состояниях беспокойства, страха, напряженности, нарушениях процесса засыпания, психовегетативных расстройствах.

Характеристические полосы в УФ-спектре: водная кислота – 234, 280 нм, водная щелочь – 233, 344 нм, этанол – 230, 315 нм (рис. 89).

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1706, 1687, 1136, 1123, 830, 693 см^{-1} (рис. 90).

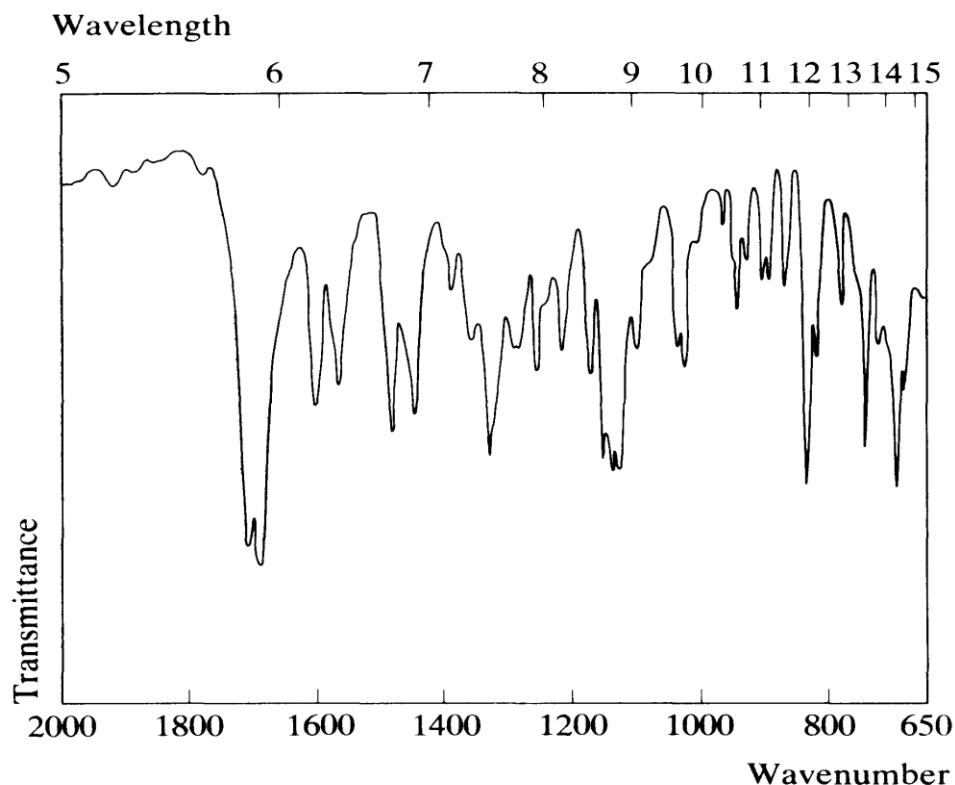
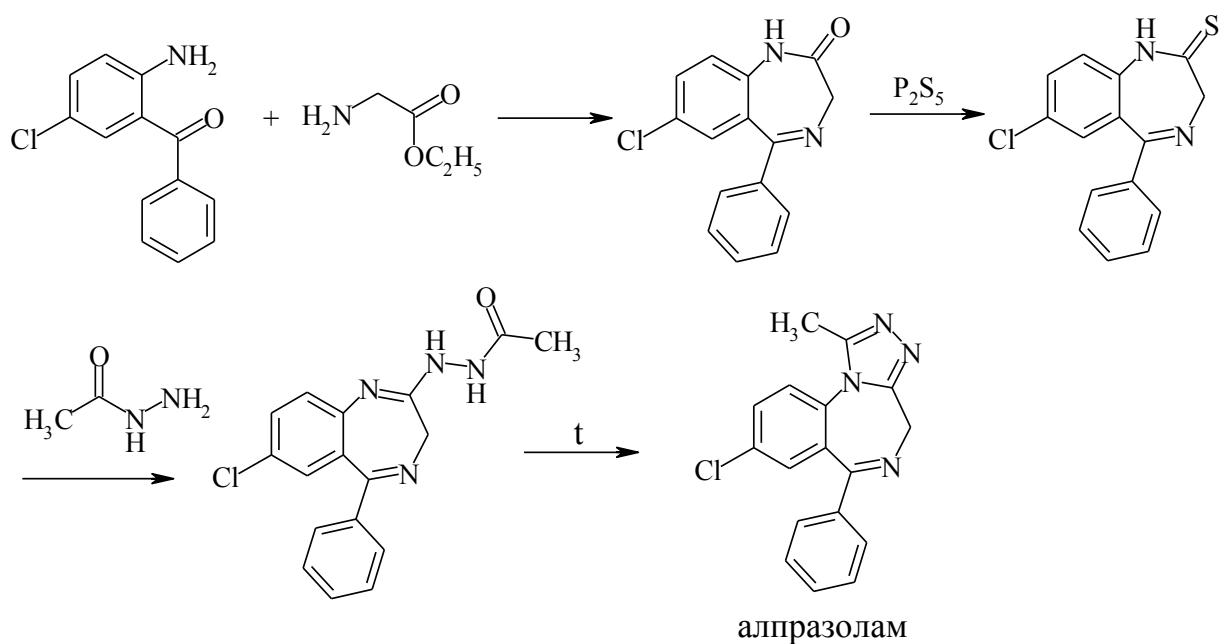


Рис. 90. ИК-спектр оксазепам

Алпразолам - 8-хлор-1-метил-6-фенил-4Н-триазоло[4.3-а][1,4]бензодиазепин является гетероциклическим 1,4-бензодиазепином. Синтез осуществляется по схеме, включающей ключевую стадию классического синтеза бензодиазепинов - взаимодействие о-аминобензофенонов с производными α -аминокислот. В данном случае взаимодействием 2-амино-5-хлорбензофенона с этиловым эфиром глицина получают 7-хлор-5-фенил-2,3-дигидро-1Н-1,4-бензодиазепин-2-он. Взаимодействием последнего с пятисернистым фосфором карбонильную группу трансформируют в тиокарбонильную. Атом серы в полученном циклическом тиоамиде, в свою очередь, замещают взаимодействием с ацетилгидразидом с получением соответствующего ацетилгидразона, который при нагревании циклизуется в алпразолам.



Алпразолам является транквилизатором короткого действия, который применяют при беспокойных состояниях, панических расстройствах, депрессивном синдроме.

Характеристические полосы в УФ-спектре: водная кислота – 260 нм.

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1610, 1540, 1490, 1316, 827, 697 см^{-1} (рис. 91).

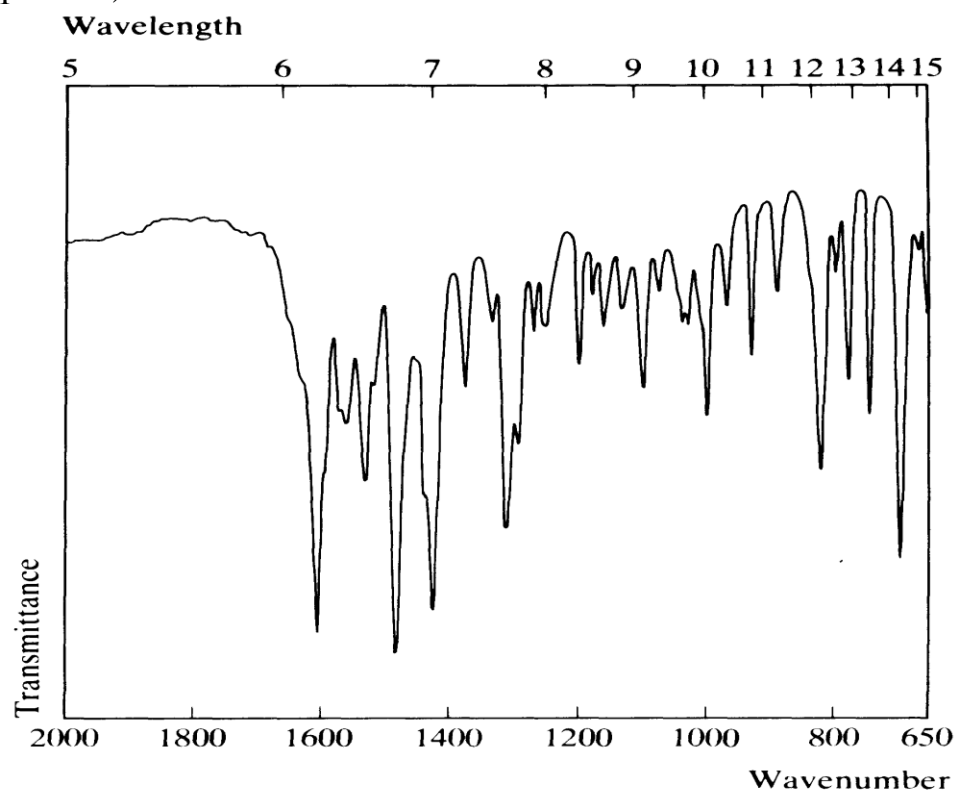
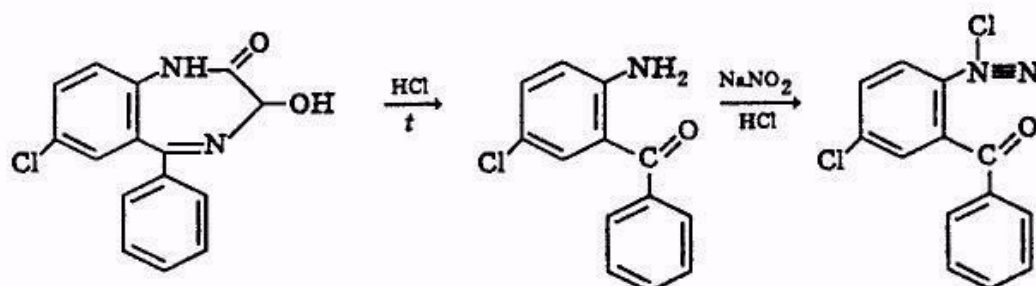


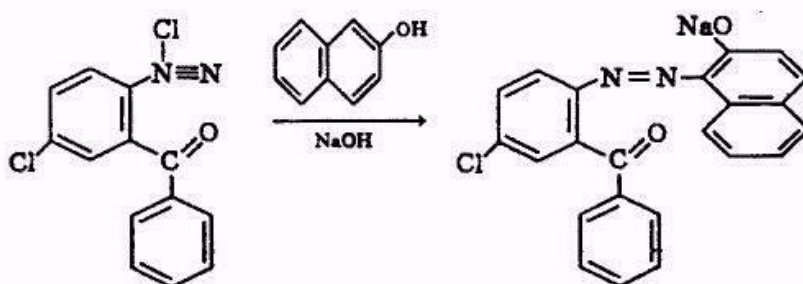
Рис. 91. ИК-спектр альпразолама

Характеристические пики в масс-спектре (m/z): 310, 309, 308, 307, 279, 273, 204, 77.

Общей на производные бензодиазепина является реакция диазотирования и азосочетания первичной ароматической аминогруппы, образующейся после предварительного гидролиза препаратов при кипячении в соляной кислоте. При этом в результате кислотного гидролиза, например нозепама, образуется 2-амино-5-хлорбензофенон, который диазотируют:

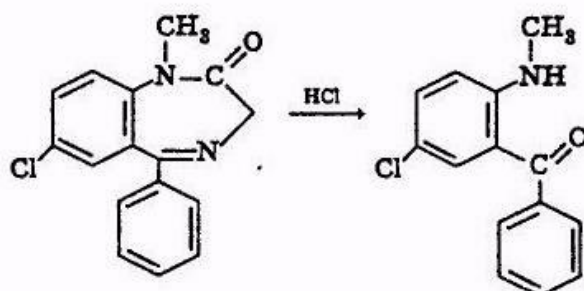


В качестве азосоставляющих используют β-нафтол (нозепам), резорцин (феназепам), N-(1-нафтил)-этилендиаминдигидрохлорид (нитразепам). При использовании β-нафтола реакция идет по схеме:



О положительной реакции свидетельствует появление красного окрашивания (различных оттенков).

Реакцию диазотирования и азосочетания после гидролиза дают только производные бензодиазепина, не содержащие заместителей в положении 1 (нозепам, нитразепам, феназепам). Препараты, имеющие заместитель в этом положении (сибазон), после гидролиза превращаются в окрашенные производные бензофенона. Сибазон образует 2-метиламино-5-хлор-бензофенон, имеющий желтую окраску:



Идентифицировать производные бензодиазепина можно с помощью реакции пиролиза. При нагревании около 0,01 г препарата в сухой пробирке над пламенем горелки образуются окрашенные в зеленый цвет плавы, сохраняющие окраску после добавления этанола вне зависимости от pH среды. Исключение представляет феназепам, образующий плавы фиолетового или красно-фиолетового цвета, который после добавления этанола и раствора гидроксида натрия приобретает сине-фиолетовую окраску, а при добавлении разведенной серной кислоты - синезеленую, переходящую в желтую. Воздействие щелочами в жестких условиях (сплавление с гидроксидом натрия) приводит к деструкции молекул производных бензодиазепина и выделению из амидной группы аммиака или метиламина (сибазон), обнаруживаемых с помощью лакмусовой бумаги. Нозепам в этих условиях образует на стенках пробирки налет изумрудно-зеленого цвета.

Ввиду наличия в молекуле третичных атомов азота производные бензодиазепина дают положительные реакции с *осадительными* (общеалкалоидными) реактивами (Драгендорфа, Бушарда, пикриновой кислотой), а также с солью Рейнеке. Так, например, из раствора сибазона в разведенной соляной кислоте при добавлении рейнеката аммония выпадает розовый осадок, растворимый в ацетоне.

Количественное определение производных бензодиазепина выполняют методом неводного титрования, используя в качестве растворителей муравьиную кислоту (нозепам) или хлороформ (феназепам) в сочетании с уксусным ангидридом, нитразепам растворяют в уксусном ангидриде, сибазон - в ледяной уксусной кислоте. Титрантом во всех случаях служит 0,1 М раствор хлорной кислоты. Эквивалентную точку устанавливают с помощью индикатора кристаллического фиолетового или потенциометрическим методом. Количественное содержание препаратов в лекарственных формах можно определить спектрофотометрическим методом по собственному поглощению растворов препаратов в различных растворителях, а также фотоколориметрическим методом с использованием реакции азосочетания (после предварительного гидролиза и диазотирования) или других цветных реакций.

ЛИТЕРАТУРА

1. В.И. Иванский. Химия гетероциклических соединений. - М.: Высш.школа, 1978. – 559 с.
2. В.Г. Беликов. Фармацевтическая химия, Ч. 2 / Пятигорск, 1996. – 608 с.
3. В.Г. Беликов. Фармацевтическая химия в 2 ч. / Пятигорск, 2003. – 720 с.
4. Фармацевтическая химия. Учебное пособие / Под ред. А.П. Арзамасцева.- М.: ГЭОТАР-Мед, 2006. – 640 с.
5. М.Д. Машковский. Лекарственные средства, в 2-х т. – М.: Новая Волна, 2000.
6. Р.С. Вартамян. Синтез основных лекарственных средств. - М.: МИА, 2004. – 845 с.
7. А.Т. Солдатенков, Н.М. Колядина, И.В. Шендрик. Основы органической химии лекарственных веществ. - М.: Химия, 2001. – 192 с.
8. А.Ф. Пожарский, А.Т. Солдатенков. Молекулы-перстни. – М.: Химия, 1993. – 256 с.
9. В.М. Болотов, А.И. Щербань, В.В. Хрипушин. Номенклатура органических соединений. - Воронеж, ВГТА, 2001. – 28 с.
10. Clarke's Isolation and Identification of Drugs. Ed by A.C. Moffat. - London, Pharm.Press, 1986. – 1684 p.
11. А.И. Сливкин, В.П. Садчикова. Функциональный анализ органических лекарственных веществ. – Воронеж: ВГУ, 2007. – 426 с.
12. European Pharmacopoea, 2002.
13. British Pharmacopoea, 2001.
14. The United States Pharmacopoea, 25th revision, 2000.